



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**DESIGN DE MEDICAMENTOS CENTRADO NO DOENTE
PEDIÁTRICO**

Trabalho submetido por
Vera Lúcia Amaro Toste
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2022



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**DESIGN DE MEDICAMENTOS CENTRADO NO DOENTE
PEDIÁTRICO**

Trabalho submetido por
Vera Lúcia Amaro Toste
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Ana Isabel Henriques Dias Fernandes Pinto

novembro de 2022

Agradecimentos

Em primeiro lugar, quero agradecer à minha orientadora, a Professora Doutora Ana Isabel Fernandes por todo o tempo dedicado, pelos conselhos, disponibilidade e apoio prestado ao longo do desenvolvimento desta monografia.

A todos os docentes do Curso do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, em particular à Prof. Doutora Patrícia Cavaco Silva, à Prof. Doutora Perpétua Gomes e à Prof. Doutora Isabel Margarida Costa por toda a dedicação, disponibilidade e ensinamentos transmitidos ao longo destes 5 anos.

Um muito obrigado a toda a equipa da Farmácia Central e da Farmácia do Hospital de Vila Franca de Xira por toda a dedicação ao transmitirem o seu conhecimento, em especial à Dra. Marta Basso e à Dra. Carla Ferrer.

Aos meus pais e à minha irmã Verónica que nunca me deixarem desistir e acreditarem sempre em mim. Bem como a toda a minha família Titi, Tio Zé, primos Raquel, Ricardo, Margarida, Luís, Matilde, Julieta, Tomás e Maria Leonor.

Aos meus avós pelo apoio incondicional, por todos os ensinamentos transmitidos, por nunca me deixarem desistir e por acreditarem sempre nas minhas capacidades. Sei que estão todos orgulhosos de mim, mesmo os que não chegaram ao final desta etapa comigo.

Ao Daniel por ter estado sempre presente, pelo apoio, pela motivação, pela paciência e pelo carinho.

À minha turma no geral, em especial às minhas amigas Bárbara, Cátia, Cristiana, Mariana e Raquel por me terem acompanhado ao longo destes cinco anos, pelas palavras encorajadoras nos momentos mais difíceis, por toda a entajuda e memórias partilhadas.

Aos meus amigos, que estão sempre presentes.

Por último às minhas colegas, Céu, Dulce, Ema, Mafalda, Mónica e Zizi por acreditarem em mim, por toda a ajuda e ensinamentos que me transmitiram.

Um obrigada a todos!

Resumo

O atual desenvolvimento de medicamentos coloca o doente e as suas particularidades no centro do processo. No entanto quando o desenvolvimento se destina especificamente à população pediátrica é particularmente desafiante e requer especial atenção, pois esta engloba diferentes subpopulações que foram classificadas pela Food and Drug Administration (FDA) e pela European Medicines Agency (EMA).

Para desenvolver um medicamento para esta população é necessário compreender o perfil farmacocinético ao nível da absorção, distribuição, metabolização e excreção e o farmacodinâmico bem como determinar com precisão a dose segura e eficaz do medicamento prescrito a cada uma das subpopulações pediátricas.

Muitas vezes é necessário recorrer à preparação de formulações adaptadas para esta população a partir formas farmacêuticas já existentes no mercado dada a escassez de medicamentos que possuem autorização ou que estão aptos para responder aos problemas farmacoterapêuticos desta população.

Mas, apesar de bastante desafiante, a principal solução para melhorar a adesão à terapêutica em Pediatria passa pelo desenvolvimento de novas formulações adaptadas às diferentes subpopulações, tendo em conta as suas características.

Nos últimos anos, as novas iniciativas regulamentares, proporcionam um interesse por parte da Indústria Farmacêutica em aumentar o número de formulações através do desenvolvimento de alternativas inovadoras que permitem a obtenção de medicamentos com as características pretendidas, o aparecimento de novas formas farmacêuticas sólidas, como os sistemas multiparticulares ou os sistemas orodispersíveis, ou até dos novos sistemas de administração.

Em suma, esta monografia resume as formas farmacêuticas e sistemas de administração adaptados à população pediátrica, os avanços tecnológicos no desenvolvimento de novas formulações tendo em conta as características e as exigências específicas do doente pediátrico.

Palavras-chave: Medicamentos pediátricos; Desenho de medicamentos, Formas Farmacêuticas.

Abstract

The current development of medicines places the patient and their particularities at the center of the process. However, when the development is specifically aimed at the pediatric population, it is particularly challenging and requires special attention, as it encompasses different subpopulations according to the classification by the Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA).

It is often necessary to resort to the preparation of pediatric-adapted formulations from existing drugs, given that the approved drugs, or those which are suited to address the pharmacotherapeutic issues of this population are scarce.

However, despite being quite challenging, the main solution to improve adherence to therapy in Pediatrics is the development of new formulations adapted to different subpopulations, taking into account their characteristics.

In recent years, the new regulatory initiatives, provide an interest on the part of the Pharmaceutical Industry to increase the number of formulations through the development of innovative alternatives that allow obtaining medicines with the desired characteristics, the emergence of new solid pharmaceutical forms, such as the multiparticulate or orodispersible systems, or even new administration systems.

In short, this monograph summarizes the dosage forms and administration systems adapted to the pediatric population, and the technological advances in the development of new formulations taking into account its specific characteristics, and requirements of the pediatric patient.

Keywords: Pediatric drugs; Medication Design, Pharmaceutical Forms.

Índice Geral

Resumo	1
Abstract.....	3
Índice Geral	5
Lista de Abreviaturas.....	9
I. Introdução.....	11
II. População pediátrica.....	13
III. Diferenças fisiológicas entre os subgrupos da população pediátrica	15
IV. Particularidades farmacocinéticas e farmacodinâmicas da população pediátrica	17
1. Desenvolvimento farmacocinético	17
1.1. Absorção.....	17
1.2. Distribuição	18
1.3. Metabolismo	19
1.4. Excreção	20
2. Desenvolvimento farmacodinâmico	20
V. Medicamentos manipulados e uso <i>off-label</i>	22
VI. Desafios inerentes no desenho de formas farmacêuticas pediátricas	24
1. A diversidade da população pediátrica.....	25
2. Posologias em pediatria	25
3. Aceitabilidade.....	26
4. Disfagia.....	27
5. Palatabilidade	28
6. Excipientes	29
VII. Formas farmacêuticas – como selecionar?	31
VIII. Formas farmacêuticas alternativas para reforçar a adesão à terapêutica	35
1. Sistemas multiparticulares.....	35
1.1. <i>Pellets</i>	35
1.1.1. Tecnologia MicroPX™	36
1.1.2. Tecnologia Microcoat™.....	36
1.1.3. Tecnologia Vismon®	36

1.2.	Minicomprimidos	38
2.	Formas Farmacêuticas flexíveis	38
2.1.	Comprimidos orodispersíveis	39
2.1.1.	Tecnologia Wowtab®.....	40
2.1.2.	Tecnologia Pharmaburst®.....	40
2.1.3.	Tecnologia FlashDose®	40
2.1.4.	Tecnologia Oraquick®	41
2.1.5.	Tecnologia Orasolv®	41
2.2.	Comprimidos liofilizados	42
2.2.1.	Tecnologia Zydis®	43
2.3.	Películas orodispersíveis	43
2.3.1.	Tecnologia Bio-FX®	44
2.3.2.	Tecnologia Rapidfilm®.....	44
2.4.	Comprimidos mastigáveis	44
2.5.	Gomas medicamentosas	45
IX.	Personalização de medicamentos – Impressão 3D	46
X.	Dispositivos de acondicionamento e dispensa	50
1.	Diferentes sistemas de dispensa	50
2.	Novos dispositivos de dispensa para formulações pediátricas	52
XI.	O mercado das formulações pediátricas orais	55
XII.	Conclusão e Perspetivas Futuras	57
	Bibliografia.....	59

Índice de Figuras

Figura 1. Principais problemas na prática farmacoterapêutica em pediatria.....	24
Figura 2. Cápsula preenchida com <i>pellets</i> e minicomprimidos.....	35
Figura 3. <i>Pellets</i> com aplicação da tecnologia Vismon®.....	37
Figura 4. Ilustração esquemática da tecnologia SODAS®.....	38
Figura 5. Diagrama de fluxo da tecnologia FlashDose®.....	41
Figura 6. Películas orodispersíveis de dose única (esquerda) e películas orodispersíveis dose múltipla (direita).....	44
Figura 7. Comprimidos mastigáveis semelhantes a Lego™ com paracetamol e ibuprofeno como substâncias ativas.....	48
Figura 8. Impressão placebo produzida através de diferentes tecnologias de impressão 3D. Da direita para a esquerda produção por DLP, SLS, SSE e FDM.....	48
Figura 9. Biberão Midebottle® com seringa adaptada para a administração de medicamentos.....	53
Figura 10. Chupeta com reservatório para administração de medicamentos.	53
Figura 11. Copo com reservatório para formas farmacêuticas orais sólidas que facilita a administração dos mesmos.....	54
Figura 12. Ilustração esquemática do dispositivo “nipple shield” (esquerda) e imagem do protótipo, incluindo a inserção para administração do fármaco (direita).	54
Figura 13. Exemplos de formulações e dispositivos para administração oral de medicamentos adequados à idade, que surgiram entre 1995 e 2015.	55

Índice de Tabelas

Tabela 1. Classificação da população pediátrica adotada pela FDA e EMA.....	13
Tabela 2. Relação entre o sabor e a sensação proporcionada ao paciente.	28
Tabela 3. Relação entre o sabor e a condição patológica do paciente.....	28
Tabela 4. Excipientes e respectivas reações adversas em pediatria.	29-30
Tabela 5. Preferência das formas farmacêuticas consoante o subgrupo da população pediátrica.....	31
Tabela 6. Vantagens e desvantagens das formas farmacêuticas líquidas e sólidas.....	33-34
Tabela 7. Vantagens e desvantagens dos dispositivos utilizados em pediatria.....	52

Lista de Abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

EMA – European Medicines Agency

ESS – *Semi solid extrusion*

FDA – Food and Drug Administration

FDM – *Fused deposition modelling*

FGP – Formulário Galénico Português

LLS – *Laser Light Sintering*

ODTs – Comprimidos Orodispersíveis

ODFs – Películas Orodispersíveis

OMS - Organização Mundial de Saúde

PLA – Ácido polilático

PLD – *Digital Light Processing*

PVA – álcool polivinílico

RCM – Resumo das Características do Medicamento

Vd – Volume de distribuição

I. Introdução

A atual conceção dos medicamentos coloca o doente e as suas particularidades no centro do processo. O desenvolvimento de medicamentos destinados especificamente à população pediátrica é particularmente desafiante e requer especial atenção, pois esta engloba diferentes subpopulações. Este grupo populacional não deve ser considerado como ‘adultos em miniatura’ pois todos os processos fisiológicos são distintos dos do adulto e estão em constante desenvolvimento ao longo do crescimento, havendo necessidade de uma constante adaptação farmacoterapêutica (Gudeman et al., 2013; Pinto & Barbosa, 2008).

A adaptação é conseguida através do ajuste das doses a administrar no tratamento de determinada patologia, normalmente por fracionamento das formas farmacêuticas disponíveis no mercado, com o risco associado a erros na manipulação. Além disso, sabemos ainda que as doses devem ser estabelecidas com base em ensaios clínicos, e que para este grupo em específico da população é muito difícil estes realizarem-se dadas as questões éticas associadas ao recrutamento dos doentes, bem como um grande obstáculo imposto pelo facto de os estudos deverem ser realizados nas diferentes populações pediátricas. Desta forma, a adaptação da dose a administrar é determinada tendo em conta a idade e o peso corporal da criança, bem como a dose usada no adulto (Gudeman et al., 2013).

O recurso a formulações específicas, seguras e com doses adequadas para este grupo populacional poderá ser uma solução. O desenvolvimento destes medicamentos deve, desde 2013, estar em conformidade com a “Guideline on the Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use”.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) sugeriu que a alternativa na terapêutica pediátrica podem ser as formas farmacêuticas orais sólidas (habitualmente pouco usadas em crianças dada a dificuldade na deglutição, mas que apresentam menos erros de dosagem associados à administração pelo cuidador da criança), com características adequadas, i.e., fáceis de deglutir e de dosagem flexível. Em resposta a este desafio surgiram no mercado novas formas farmacêuticas, como: multiparticulares, solúveis, orodispersíveis e mastigáveis (van Riet-Nales et al., 2017).

O mercado dos medicamentos pediátricos nomeadamente o desenvolvimento de novas formas farmacêuticas e formulações ainda se está a desenvolver sendo necessário uma maior pesquisa e investimento nesta área, de modo a aumentar o número de opções terapêuticas que satisfaçam as necessidades desta população. Neste contexto, a personalização de medicamentos

com recurso à impressão tridimensional está numa fase inicial de desenvolvimento e apresenta-se como promissora na produção à escala oficial de medicamentos centrados no doente pediátrico (Ivanovska, 2017).

II. População pediátrica

A população pediátrica é um subgrupo da população particularmente desafiante que requer especial atenção, pois engloba diferentes subpopulações. O termo Criança é definido na Convenção sobre os Direitos da Criança adotada pela Assembleia das Nações Unidas a 20 de novembro de 1989, como “todo o ser humano menor de 18 anos, salvo se, nos termos da lei que lhe for aplicável, atingir a maioridade mais cedo” (Convenção Sobre Os Direitos Da Criança - Adotada Pela Assembleia Geral Das Nações Unidas Em 20 de Novembro de 1989 e Ratificada Por Portugal Em 21 de Setembro de 1990, 1989).

No entanto, há quem os inclua em subgrupos, representados na Tabela 1; entidades como seja a Food and Drug Administration (FDA) classifica-os como intrauterinos (da concepção ao nascimento), recém-nascidos (do nascimento até 1 mês), lactentes (1 mês até 2 anos), crianças (2 anos até início da puberdade) e adolescentes (da puberdade até início da idade adulta) e a European Medicines Agency (EMA) classifica-os em recém-nascidos (pré termo <37 semanas de gestação ou termo 0 a 27 dias), lactentes e criança pequena (28 dias a 23 meses), crianças (2 anos até 11 anos) e adolescentes (12 anos até aos 16 ou 18 dependendo das regiões) (Pinto & Barbosa, 2008).

Tabela 1. Classificação da população pediátrica adotada pela FDA e EMA. Adaptado de Pinto & Barbosa, (2008).

	EMA		FDA
-	-	Intrauterinos	Da concepção ao nascimento
Recém-nascidos	Pré-termo <37 semanas de gestação ou termo 0 a 27 dias	Recém-nascidos	Do nascimento até 1 mês
Lactentes e crianças pequenas	28 dias a 23 meses	Lactentes	1 mês até 2 anos
Crianças	2 anos até 11 anos	Crianças	2 anos até início da puberdade
Adolescentes	12 anos até aos 16 ou 18 dependendo das regiões	Adolescentes	Da puberdade até início da idade adulta

Este grupo populacional não deve ser considerado como ‘adultos em miniatura’ pois todos os processos fisiológicos, farmacocinéticos, e farmacodinâmicos são distintos dos do

adulto e estão em constante desenvolvimento ao longo do crescimento. Desta forma podem existir diferentes respostas às substâncias ativas ou mesmo até aos excipientes usados durante as formulações, havendo assim uma constante necessidade de adaptação farmacoterapêutica, o que faz com que este se torne um grupo vulnerável que necessita de medicamentos especificamente adaptados às suas características (Comissão Europeia, 2017; Galande et al., 2020).

Existem muitas razões para o facto de a disponibilidade no mercado de formas farmacêuticas pediátricas ser muito limitada. O interesse na realização de ensaios clínicos por parte da Indústria Farmacêutica é reduzido quer por questões éticas, quer por questões económicas.

No entanto, a realização de ensaios clínicos em pediatria é importante de modo que seja estabelecida uma dose adequada, e garantida a uma segurança e eficácia aos dos medicamentos para este grupo pediátrico e como tal, a realização dos ensaios clínicos tem sido incentivada pelas agências regulamentares a nível mundial (Galande et al., 2020; Joseph et al., 2015).

Embora se verifique um aumento do desenvolvimento de medicamentos adequados aos doentes pediátricos, fruto do incentivo anteriormente mencionado, esse aumento não é suficiente e, como, consequência, é muitas vezes necessário recorrer à prescrição de medicamentos em regime *off-label*. O uso *off-label* é definido como o uso de um fármaco para uma indicação, subgrupo populacional, dosagem ou via de administração, não aprovada pela entidade reguladora competente, apenas com o objetivo de beneficiar um doente em particular (Batchelor & Marriott, 2015; Gerrard et al., 2019; Neville et al., 2014).

III. Diferenças fisiológicas entre os subgrupos da população pediátrica

Os recém-nascidos de pré-termo são um subgrupo muito diverso, que englobam indivíduos com desenvolvimento fisiológico entre as 25 e as 30 semanas de gestação com variações no peso que vão desde os 0,5 kg a 1,5 kg. Apresentam um imaturo mecanismo de eliminação hepática e renal tal como uma barreira hematoencefálica bastante permeável e uma grande ligação das proteínas plasmáticas às moléculas de bilirrubina (Ernest et al., 2010).

Nos recém-nascidos de termo, os elevados níveis plasmáticos de bilirrubina e a sua ligação competitiva pela albumina fazem com os fármacos, apresentem mais ligações livres e desta forma, não permitam que as proteínas estejam disponíveis para se ligarem aos mesmos. Este subgrupo populacional apresenta uma barreira hematoencefálica pouco desenvolvida podendo algumas substâncias conseguir atravessá-la e produzir efeitos tóxicos no sistema nervoso central, mas também mecanismos de eliminação hepática e renal imaturos, sendo necessário o ajuste das doses como é o caso dos fármacos que sofrem eliminação hepática, como esta é mais lenta as doses precisam de uma monitorização adicional.

Este subgrupo apresenta um volume de distribuição diferente do dos adultos, uma vez que a proporção de água corporal versus percentagem de gordura é mais elevada nas primeiras semanas de vida e vai diminuindo gradualmente. Como consequência destas diferenças, nos recém-nascidos, os fármacos hidrófilos estão diluídos numa maior extensão o que requer um aumento da dose para se conseguir atingir a concentração plasmática desejada. A absorção oral é pouco previsível e nos primeiros dias de vida o seu estômago é também incapaz de produzir ácido clorídrico fazendo com que o pH gástrico seja mais elevado do que nos adultos. Nos primeiros dias de vida, os recém-nascidos apresentam também maiores efeitos adversos devido à escassa eliminação e consequente aumento de concentração dos fármacos (Ernest et al., 2010).

Segundo a classificação da EMA, o subgrupo que engloba os indivíduos com idade entre os 28 dias e os 23 meses, denominados de lactentes e crianças pequenas encontram-se numa fase de maturação e desenvolvimento muito rápido, a absorção oral já se torna mais previsível, e é quase na transição para o subgrupo seguinte que o valor de pH gástrico é atingido, e os mecanismos de eliminação se desenvolvem. Devido à sua taxa de eliminação nestes indivíduos, os fármacos que são eliminados pelo fígado são administrados em doses mais elevadas.

São as crianças entre os 2 e os 11 anos que possuem uma elevada razão entre área corporal e o peso, tal como um estrato córneo mais fino, o que faz com que exista uma maior probabilidade de se verificarem efeitos sistémicos durante uma administração tópica. A administração rectal, apesar de possuir uma absorção sistémica variável, pode ser uma via importante em casos de disfagia e evita-se a administração de fármacos injetáveis.

O último subgrupo desta população é o que mais se assemelha aos adultos, mas tal como no anterior, a puberdade nos adolescentes apresenta um grande impacto principalmente devido às hormonas sexuais. A atividade sexual e o uso de métodos contraceptivos podem ser fatores importantes a ter em conta nos ensaios clínicos que incluem estes indivíduos. Algumas patologias são influenciadas pelas alterações hormonais, pelo não cumprimento da terapêutica, mas também pelo uso de drogas como o tabaco, álcool, cocaína, ecstasy (Ernest et al., 2010)

Neste grupo é também importante avaliar os efeitos dos fármacos antes e após a puberdade pois, como o seu início é muito variável, esta pode influenciar a atividade das enzimas que metabolizam os fármacos diminuindo ou aumentando drasticamente a dose necessária previamente calculada com base no peso (Saavedra S et al., 2008).

IV. Particularidades farmacocinéticas e farmacodinâmicas da população pediátrica

É necessário compreender as necessidades e alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, bem como as características clínicas do doente pediátrico de modo a determinar a segurança e eficácia das formas farmacêuticas desenvolvidas para que possam ser prescritas a estes doentes.

A determinação precisa, segura e eficaz de um medicamento prescrito a cada uma das subpopulações pediátricas depende da compreensão do perfil farmacocinético e farmacodinâmico desse medicamento (Batchelor & Marriott, 2015; van den Anker et al., 2018).

1. Desenvolvimento farmacocinético

É importante estudar as mudanças fisiológicas para conseguir compreender a farmacocinética nas diversas subpopulações deste grupo e o modo como estas influenciam a terapêutica. É por isso, importante o desenvolvimento de medicamentos pediátricos tendo em consideração a idade da criança (Purohit, 2012).

Os parâmetros farmacocinéticos são demonstrações matemáticas dos processos fisiológicos e anatómicos que ajudam na determinação da forma como os fármacos entram no organismo (absorção), os locais que podem atingir quando passam para a circulação sistémica (distribuição) e como é que vão ser eliminados (metabolismo e excreção). Compreender as particularidades destes processos na população pediátrica melhora a compreensão destes parâmetros proporcionando o uso racional de medicamentos (van den Anker et al., 2018).

1.1. Absorção

A absorção é o processo pelo qual o fármaco passa do local de administração para a circulação sistémica superando barreiras químicas, físicas, mecânicas e biológicas. Alterações no desenvolvimento da composição fisiológica e na função dessas barreiras podem alterar o tempo de absorção do fármaco. Sendo a biodisponibilidade a quantidade de fármaco que fica disponível na circulação sistémica e está relacionada com a velocidade de difusão e com a quantidade de fármaco absorvido (van den Anker et al., 2018).

A via de administração é um dos fatores que influencia a absorção de um fármaco. Na população pediátrica, a via de administração mais utilizada é a via oral e como tal existem fatores a ter em conta como o pH gástrico, o tempo de esvaziamento gástrico e peristaltismo intestinal, a função biliar, a flora bacteriana e a dieta. Nos recém-nascidos o pH gástrico é menos ácido e, por isso, a absorção de fármacos que sejam ácidos fortes como por exemplo a penicilina, estará aumentada, enquanto a absorção de fármacos que sejam ácidos fracos como por exemplo o fenobarbital, estará diminuída. Esta alteração fisiológica ao nível do pH verifica-se nos indivíduos até por volta dos dois anos de idade e irá influenciar a produção de gastrina, pepsina e ácido clorídrico (Saavedra S et al., 2008).

Nos recém-nascidos e lactentes, a absorção do fármaco é mais lenta como consequência do aumento do tempo de esvaziamento gástrico e do peristaltismo intestinal que influenciam a velocidade com que o fármaco atravessa a mucosa intestinal. Já entre os seis e os oito meses de idade é atingida a maturidade desta condição aproximando-se assim à do adulto exceto quando se verificam limitações fisiopatológicas.

Por outro lado, parâmetros como a função biliar e pancreática em lactentes, encontram-se com valores diminuídos em relação aos apresentados pelos adultos o que faz com que exista uma absorção irregular e incompleta de alguns fármacos.

Ao nível do trato gastrointestinal, este encontra-se estéril durante toda a vida fetal e é entre 4 a 8 h após o nascimento que se passa a detetar a colonização do mesmo por bactérias sendo que o tipo de bactéria irá depender do leite que é ingerido. Quando se verifica uma alimentação exclusiva por leite materno prevalecem os *Lactobacillus bifidus* já nos recém-nascidos que se alimentam através de leite em pó predomina a existência de bactérias anaeróbias e o *Lactobacillus acidophilus* (Fernandez et al., 2011; Saavedra S et al., 2008).

1.2. Distribuição

Após absorção do fármaco este irá distribuir-se pelo plasma e pelos diferentes tecidos. A distribuição destes fármacos nos doentes pediátricos por ser influenciada pelas alterações da composição corporal, o grau de ligação às proteínas plasmáticas e por fatores hemodinâmicos. Nos recém-nascidos e lactentes a membrana hematoencefálica encontra-se ainda imatura o que irá provocar alterações ao nível da permeabilidade de certos fármacos (Anuniação et al., 2020; Fernandez et al., 2011).

A composição corporal abrange fatores como a distribuição de água e gordura nos diferentes compartimentos corporais, estes por sua vez vão influenciar o volume de distribuição (Vd) que é um parâmetro farmacocinético que relaciona a quantidade de fármaco no organismo (dose) com a concentração plasmática.

A percentagem de água total é expressa em percentagem do peso corporal e nos prematuros e recém-nascidos varia entre 75-80%, mas por volta dos 12 meses diminui, acabando por alcançar os 60% que são os valores normais de um adulto. Nos recém-nascidos a maioria da água do organismo é representada pela água extracelular com uma percentagem entre os 45 e os 50% diminuindo de igual forma face à percentagem de água total e atinge valores aproximados do adulto (20 a 30%) por volta dos 12 meses de idade (Saavedra S et al., 2008).

Outro fator importante é a sua ligação às proteínas plasmáticas. Nos recém-nascidos e nas crianças verifica-se uma quantidade de proteínas do plasma total reduzida, o que faz com a fração livre do fármaco com elevada ligação às proteínas plasmáticas aumente, alterando desta forma a disponibilidade da forma ativa.

A concentração de albumina plasmática em recém-nascidos é aumentada porque ainda se verifica muito a presença de albumina fetal e o aumento de substâncias endógenas desloca os fármacos altamente ligados às proteínas para a sua forma livre. Com maior disponibilidade de fármaco livre pode existir um maior efeito terapêutico ou risco de toxicidade (Anunciação et al., 2020; Domingos et al., 2010; Fernandez et al., 2011).

1.3. Metabolismo

O metabolismo é uma fase do processo farmacocinético que favorece a eliminação renal de fármacos. Este processo engloba duas fases, a fase I, onde ocorrem as reações de oxidação-redução responsáveis pelo aumento da polaridade do fármaco, e as de fase II, onde ocorrem as reações de conjugação que favorecem a solubilidade do fármaco em água para a excreção.

No nascimento, a capacidade de metabolização hepática está reduzida verificando-se apenas 50-60% da capacidade total de um adulto. É por volta dos seis meses que os valores se assemelham aos de um adulto. Assim é explicada a diferença na metabolização de fármacos, entre doentes pediátricos e adultos, verificando-se níveis plasmáticos de fármacos maiores ou menores que aqueles alcançados nos adultos (Fernandez et al., 2011; Saavedra S et al., 2008).

O metabolismo de fase I é da responsabilidade das enzimas CYP que se encontram pouco desenvolvidas no nascimento e só atingem valores equivalentes aos do adulto por volta dos 2 anos de idade. A taxa e padrão de desenvolvimento de uma enzima CYP influencia a eficácia terapêutica e a ocorrência de efeitos adversos na população pediátrica.

As reações de fase II contribuem expressivamente para a eliminação de uma larga variedade de compostos. A glucuronidação, sulfatação, acetilação e conjugação são as vias de fase II mais importantes no metabolismo de fármacos e compostos tóxicos. Alterações a estas enzimas podem ter consequências importantes na eliminação de compostos na população pediátrica (European Medicines Agency, 2006; Fernandez et al., 2011; Saavedra S et al., 2008).

1.4.Excreção

Os fármacos são eliminados do organismo, maioritariamente por via renal, na sua forma inalterada ou como metabolitos ativos ou inativos (Saavedra S et al., 2008).

A filtração glomerular, a secreção tubular e a reabsorção tubular são processos de eliminação que estão relacionados com a função renal. Após o nascimento, estes processos não estão totalmente desenvolvidos e só por volta dos 12 meses de idade é que são atingidos valores aproximados aos de um adulto.

A eliminação dos fármacos deve ter em consideração o desenvolvimento da criança. Assim, quanto mais nova for a criança mais imaturo será o seu organismo e mais reduzida será a taxa de eliminação, aumentando o tempo de semivida do fármaco que lhe for administrado e consequentemente pode levar à acumulação no organismo provocando toxicidade (Fernandez et al., 2011).

2. Desenvolvimento farmacodinâmico

A farmacodinâmica é a ciência que estuda a ação dos fármacos no organismo. O conhecimento sobre a ação do fármaco e a sua resposta terapêutica, durante o desenvolvimento, é limitado, não havendo muita informação sobre a interação entre os fármacos e os recetores, e a consequência das mesmas.

Existem alguns exemplos que evidenciam alterações na resposta terapêutica durante o desenvolvimento, independentes de alterações farmacocinéticas. Alvos terapêuticos, como

recetores, transportadores e canais, também são objeto de estudo durante o processo de desenvolvimento. Como por exemplo, no que toca ao desenvolvimento precoce de recetores para os opiáceos na medula e na ponte no tronco encefálico, onde também se situam os centros respiratórios e cardiovasculares, é mais frequente a ocorrência de casos de depressão respiratória e bradicardia relacionados com a interação de opiáceos, em situações de analgesia insuficiente em recém-nascidos que receberam opiáceos (World Health Organization., 2007).

V. Medicamentos manipulados e uso *off-label*

O uso *off-label* na população pediátrica é uma situação recorrente. Por questões éticas referentes à realização de ensaios clínicos em crianças, existem muitos medicamentos que são usados para tratar as crianças que não apresentam estudos para esta população. Estudar a farmacocinética é importante para compreender as alterações deste subgrupo populacional e a forma como estas mudanças influenciam a terapêutica. Assim, é necessário o desenvolvimento de medicamentos pediátricos produzidos especificamente para cada indivíduo (Gandhi et al., 2014; Saavedra S et al., 2008).

Para a indústria farmacêutica o mercado dos medicamentos pediátricos é de pouco interesse uma vez que a população pediátrica representa apenas 20% da população europeia e existe uma grande dificuldade na realização de ensaios clínicos em crianças por questões éticas e devido aos custos elevados. Desta forma, os pediatras vêm-se obrigados a prescrever medicamentos que não se encontram aprovados para esta população em específico (Geert, 2000).

Quando é utilizado o termo “não apropriado” o mesmo engloba “medicamento não aprovado”, ou seja, sem Autorização de Introdução no Mercado (AIM) ou contraindicado em crianças e o termo “*off-label*” que se refere a um medicamento que é prescrito de forma diferente da que se encontra descrita no Resumo das Características do Medicamento (RCM) ou no Folheto Informativo (FI), quer seja por razões relacionadas com a dose ou posologia, via de administração, indicação terapêutica, ou até pela faixa etária quando é prescrito a uma criança e a sua administração a este grupo etário não vem descrita nos documentos informativos. (Conroy et al., 2000; Duarte & Fonseca, 2008)

A preparação de formulações adaptadas à população pediátrica a partir formas farmacêuticas já existentes no mercado ou a partir de substâncias ativas é estimulada dada a escassez de medicamentos que possuem autorização para uso pediátrico, bem como de formulações adequadas a este grupo (Conceição, 2009).

Em 2001 foi publicado o Formulário Galénico Português (FGP), como forma de dar apoio à preparação de medicamentos nas farmácias comunitárias e hospitalares. O FGP foi desenvolvido a nível nacional com o objetivo de colmatar as necessidades da terapêutica contemporânea, mantendo não só a qualidade dos produtos preparados como também a sua padronização e uniformização. Até que a indústria farmacêutica disponibilize medicamentos

mais seguros, eficazes e adaptados à população pediátrica é de esperar que a utilização de medicamentos não adequados a esta faixa etária continue (Conroy et al., 2000; Pinto & Barbosa, 2008).

VI. Desafios inerentes no desenho de formas farmacêuticas pediátricas

Para que uma terapêutica seja segura e eficaz requer que os medicamentos sejam adaptados às necessidades das crianças. Desta forma, as iniciativas regulamentares impulsionaram a inovação e o desenvolvimento de novas formas farmacêuticas e formulações adequadas às necessidades específicas da população pediátrica. Sendo a via de administração oral a preferida pela população pediátrica, muitas formas farmacêuticas concebidas para os adultos, quando adaptadas convenientemente, podem beneficiar a terapêutica pediátrica. Perante esta realidade, os avanços da tecnologia farmacêutica, têm proporcionado o desenvolvimento de diferentes formas farmacêuticas sólidas para administração oral em pediatria.

A diversidade da população pediátrica, a frequência de administração da dose, a aceitabilidade e o uso de excipientes apropriados são desafios que tornam complexa a fase de desenvolvimento de novas formas farmacêuticas e formulações. Idealmente uma formulação para as crianças seria a que permite uma menor frequência de dose, cuja forma farmacêutica se adapta às diferentes necessidades, que possua uma ampla escala de doses, que tenha um impacto reduzido sobre o estilo de vida, um número mínimo de excipientes não tóxicos e que seja de administração fácil e precisa. Esta deve ainda ser, de fácil produção, atrativa, estável, com o menor custo de produção possível e comercialmente viável (Nunn & Williams, 2005).



Figura 1. Principais problemas na prática farmacoterapêutica em pediatria. Adaptado de Trofimiuk et al. (2019).

Tal como referido na Figura 1, também existem problemas relacionados com a prática farmacoterapêutica em pediatria sendo os principais a indisponibilidade de doses pediátricas, a via de administração não ajustada à idade, o reduzido número de ensaios clínicos, a falta de dados de segurança dos excipientes a usar, a palatibilidade das formulações e o número reduzido de substâncias ativas com autorização de utilização para esta população.

1. A diversidade da população pediátrica

A multiplicidade da população pediátrica obriga a que para a mesma substância ativa existam diferentes dosagens e formas farmacêuticas, volumes ou tamanhos, adaptadas às subpopulações pediátricas. Idealmente deveriam existir formulações prontas a utilizar, minimizando os erros associados à manipulação, no entanto, nem todas as formulações o permitem quer pela insuficiência da escala de dosagens disponíveis, quer pelas propriedades das formulações.

Manipular medicamentos de modo a adaptá-los à população pediátrica torna-se perigoso uma vez que a estabilidade, a biodisponibilidade e a exatidão da dose podem estar comprometidas. Para garantir com exatidão a dose de um medicamento pediátrico existem processos como o desenvolvimento de novas formas farmacêuticas, novas formulações e novos dispositivos de dispensa que tendem a permitir contornar esta situação. Estas inovações tendem a possibilitar a divisão em doses menores, uniformizar tamanho no caso das formulações sólidas e dispositivos que permitam a dispensa de uma dose exata e precisa no caso das formulações líquidas (Organização Mundial de Saúde, 2012).

2. Posologias em pediatria

A frequência da toma também é um fator importante a ter em conta aquando da prescrição do medicamento. Esta está limitada pelo perfil farmacocinético, características da substância ativa, patologia ou disponibilidade do adulto responsável. Fármacos com necessidade de dosagem mais frequente conduzem muitas vezes a problemas de adesão à terapêutica, comprometendo o tratamento (European Medicines Agency, 2013).

Idealmente, as doses de uma substância ativa a administrar no tratamento de uma determinada patologia devem ser estabelecidas com base em ensaios clínicos, no entanto, a realização destes ensaios em pediatria é particularmente dificultada. A complexidade associada ao recrutamento dos doentes e a necessidade dos estudos serem realizados nas diferentes subpopulações pediátricas, constituem importantes obstáculos na concretização de ensaios clínicos. Regra geral, as informações mais confiáveis a respeito da posologia pediátrica são aquelas fornecidas no folheto informativo pelo fabricante, no entanto, na ausência de recomendações explícitas sobre doses pediátricas, é necessário efetuar-se um cálculo com base em equações matemáticas, que têm em conta a idade, o peso ou a área de superfície (European Medicines Agency, 2013).

A dose de uma substância ativa que deve ser administrada durante um tratamento de uma determinada doença deve ser estabelecida com base em ensaios clínicos. No entanto, no caso da população pediátrica, a realização destes ensaios está especialmente dificultada. O recrutamento de doentes suscita questões de natureza ética e a necessidade dos estudos serem realizados nas diferentes subpopulações pediátricas, é uma das grandes barreiras na realização destes ensaios (Pinto & Barbosa, 2008).

Nos recém-nascidos, o número de colheitas de sangue pode também constituir um fator de impedimento. Para não falar que, os produtos estudados nesses ensaios devem ser produzidos especificamente para a administração nesta população, o que, acarreta uma especial atenção a aspetos como o aroma, sabor, textura e cor.

Geralmente, as informações a ter em conta para a administração de um fármaco a um doente pediátrico são aquelas que vem descritas no folheto informativo pelo fabricante. Quando não existe essa indicação explícita, as doses pediátricas são determinadas através de um cálculo com base em fórmulas matemáticas, que têm em conta a idade, o peso ou a superfície corporal da criança (Pinto & Barbosa, 2008).

3. Aceitabilidade

Aquando do desenvolvimento de uma nova forma farmacêutica existem vários fatores a ter em conta de modo a garantir a aceitabilidade do produto final, entre eles a adequação da forma farmacêutica à faixa etária, o paladar no caso de um medicamento oral, o volume ou tamanho da dose a ser administrada, o uso de dispositivos para administração da dose, a clareza

nas informações de rotulagem e o sistema de fecho da embalagem primária e secundária (European Medicines Agency, 2013).

4. Disfagia

O termo disfagia refere-se a um distúrbio na deglutição que comprometa a nutrição ou a segurança para alimentação por via oral. Este pode estar restrito a determinadas consistências ou não. Na infância, esta patologia é muitas vezes um desafio de diagnóstico, pois a respiração e a deglutição têm em comum a mesma região anatômica e para que a respiração e a deglutição ocorram de forma segura e efetiva, promovendo o crescimento e desenvolvimento da criança, é preciso que as estruturas estejam íntegras e que haja um normal funcionamento com boa coordenação (Maunsell & Avelino, 2021).

Anatomicamente a cavidade oral de um paciente pediátrico não é apenas uma versão reduzida da do adulto. Existem muitas diferenças entre elas e até mesmo entre as diferentes subpopulações da faixa pediátrica. Num recém-nascido a cavidade oral, é pequena e está completamente preenchida pela língua já numa criança o palato mole e a epiglote estão em contacto quando se encontram em repouso, formando uma válvula adicional na parte de trás da cavidade e o osso hióide e a laringe encontram-se numa posição mais elevada do pescoço estando assim mais perto da epiglote (Ernest et al., 2010).

A maioria dos fármacos são desenvolvidos como formas farmacêuticas sólidas para administração oral, maioritariamente sob a forma de comprimidos ou cápsulas, considerando a maioria da população, os adultos. No entanto, é de realçar que desses, mais de 25 % apresentam dificuldade de deglutição para este tipo de formas farmacêuticas, e nas populações pediátricas e geriátricas essas percentagens são ainda mais elevadas.

As crianças que apresentem particularidades como por exemplo uma doença crónica, quando ensinadas muitas vezes a partir dos 3 anos já tem capacidade para deglutir um comprimido. E para facilitar algumas dessas situações quando o comprimido apresenta uma ranhura de quebra este pode ser dividido. No entanto, dadas as dificuldades apresentadas pelas crianças são necessárias formulações alternativas, como xaropes ou suspensões orais, elixires, gotas orais ou comprimidos mastigáveis (Ernest et al., 2010).

5. Palatabilidade

A palatabilidade é um dos fatores mais importantes para a aceitação e adesão à terapêutica em geral de um medicamento para a população pediátrica em geral, devendo ter em conta o gosto, o cheiro e a textura dos mesmos (Ernest et al., 2010). Existem diversas maneiras de melhorar as características organoléticas da nova formulação nomeadamente a adição de excipientes, como edulcorantes, e aromatizantes, alteração do tamanho das partículas da substância ativa ou dos excipientes, alterar o revestimento da substância ativa ou da forma farmacêutica final. Contudo, embora a forma farmacêutica pediátrica deva ser agradável para promover a adesão à terapêutica, a mesma, não deve ser demasiado atraente para a criança com características semelhante a doces de modo a evitar envenenamentos acidentais.

Como referido nas Tabelas 2 e 3, para se selecionar o sabor mais adequado para uma nova formulação pediátrica é necessário ter em conta o tipo de sabor a proporcionar como é demonstrado e a condição de saúde da subpopulação ao qual vai ser administrada (European Medicines Agency, 2006).

Tabela 2. Relação entre o sabor e a sensação proporcionada ao paciente. Adaptado (European Medicines Agency, 2006).

Sensação	Sabor
Doce	Baunilha, uva, pastilha-elástica, frutos vermelhos
Ácido	Lima, limão, laranja, cereja, toranja, framboesa, morango, tangerina
Salgado	Noz, manteiga, doce de manteiga, especiarias
Amargo	Anis, chocolate, café, menta, cereja, limão, lima, laranja, toranja e pêssego
“Alcalino”	Banana, caramelo, pêssego, alcaçuz e maracujá

Para mascarar sabores desagradáveis também podem ser usados aromatizantes considerando o tipo de sensação a mascarar, nomeadamente se é ácido, alcalino, amargo ou salgado ou o tipo de doença.

Tabela 3. Relação entre o sabor e a condição patológica do paciente. Adaptado de European Medicines Agency (2006).

Condição patológica	Sabor
Dor, febre, alergias, infecções	Cereja, morango, caramelo e banana
Carência em vitaminas	Lima, limão, groselha, laranja e tangerina
Azia, indigestão e enfartamento	Lima, limão, laranja e menta

6. Excipientes

Embora os excipientes devam ser farmacologicamente inativos, o mesmo pode não acontecer e estes podem provocar efeitos adversos após a toma. Quando se trata de formulações pediátricas deve ter-se em conta a fisiologia de todas as faixas etárias que este grupo engloba desde o recém-nascido até ao adolescente. Devido às suas diferenças estes são capazes de metabolizar ou eliminar uma formulação do organismo de maneira diferente do que acontece num adulto (Reis et al., 2003).

Existem excipientes que têm mais probabilidade de serem usados em formulações pediátricas. Tal como referido na Tabela 4, existem substâncias que devem ainda ser consideradas durante a formulações de novas formas farmacêuticas para adultos de modo a permitir a sua adaptação e aplicação à prática pediátrica (European Medicines Agency, 2006).

Tabela 4. Excipientes e respetivas reações adversas em pediatria. Adaptado de (European Medicines Agency, 2006).

	Excipiente	Administração	Reação Adversa
Edulcorantes	Sacarose	Oral, parentérica	Possibilidade de cárie dentária, contraindicado em pacientes com tolerância a frutose
Edulcorantes	Frutose	Oral, parentérica	Contraindicado em pacientes com tolerância a frutose
Solvente	Propilenoglicol	Oral, parentérica	Neurotoxicidade e hiperosmolaridade
Edulcorantes	Sorbitol e Xilitol	Oral	Contraindicado em pacientes com tolerância a frutose
Edulcorantes	Aspartame	Oral	Fenilcetonúria

Tabela 4. (cont.) Excipientes e respetivas reações adversas em pediatria. Adaptado de (European Medicines Agency, 2006).

	Excipiente	Administração	Reação Adversa
Conservantes	Álcool Benzílico	Oral, parentérica	Neurotoxicidade e acidose metabólica
Solventes	Etanol	Oral, parentérica	Neurotoxicidade e hipoglicémia

O uso de novos excipientes pode ser uma alternativa para estas formulações, no entanto o seu uso deve ser sempre suportado por estudos de segurança, qualidade e eficácia para estes tipos de medicamentos. Existem novos excipientes biodegradáveis como por exemplo o quitosano, o ácido hialurónico ou o ácido alginico de origem natural ou os poliésteres e os polianidridos de origem sintética que melhoram as formulações e permitem mascarar sabores, controlar a degradação e libertação de substância ativa ou até alterar a solubilidade da formulação (Zajicek et al., 2013).

Os edulcorantes, como o aspartame, podem ser adicionados em pequenas quantidades e a sacarose, a frutose, o sorbitol, o maltitol e o xilitol em grandes quantidades maiores. A sacarose melhora a textura e é preferencialmente usada devido ao seu poder edulcorante, à sua alta solubilidade em água, viscosidade, e características de conservante em altas concentrações. No entanto, também apresenta aspetos negativos e por isso o seu uso é contraindicado quando se trata de um diabético e está muitas vezes associada ao aparecimento de cáries dentárias. A frutose, tal como a sacarose, está contraindicada em doentes diabéticos e intolerantes à mesma, e em doses elevadas pode ter efeitos laxativos. Os monossacáridos como o sorbitol e o xilitol apresentam dificuldades ao nível da absorção intestinal, não contribuem para uma rápida elevação dos níveis de glucose na corrente sanguínea, podem ser administrados em doentes diabéticos e ao contrário dos outros edulcorantes não contribuem para o aparecimento de cáries dentárias (European Medicines Agency, 2006; Maldonado S. & Schaufelberger D., 2011)

VII. Formas farmacêuticas – como selecionar?

A seleção da forma farmacêutica a escolher depende essencialmente da capacidade que a criança tem para deglutir e essa capacidade varia muito dentro da escala da faixa pediátrica. Existem formas farmacêuticas mais adequadas às características de cada um dos subgrupos da população pediátrica, são eles as formulações em gotas para os recém nascidos, as soluções para os lactentes, as soluções, suspensões, formas farmacêuticas efervescentes, comprimidos mastigáveis e orodispersíveis (ODTs) para as crianças, ou os sistemas multiparticulares, comprimidos, cápsulas, pós, comprimidos orodispersíveis ou comprimidos mastigáveis para os adolescentes (European Medicines Agency, 2006).

A estabilidade do princípio ativo, a alteração da cor ou sabor da formulação pode ser comprometido devido à adição de um elevado número de excipientes (Maldonado S. & Schaufelberger D., 2011)

Tabela 5. Preferência das formas farmacêuticas consoante o subgrupo da população pediátrica. Adaptado de European Medicines Agency (2006).

Forma Farmacêutica	Subgrupo pediátrico			
	Recém-nascido (até 1 mês)	Lactente (2 a 23 meses)	Criança (2 a 11 anos)	Adolescente (12 a 18 anos)
Solução/ Xarope	Preferencial	Preferencial	Pode administrar, mas não preferencial	Pode administrar, mas não preferencial
Emulsão/ Suspensão	Preferencial	Preferencial	Preferencial	Pode administrar, mas não preferencial
F.Farmacêutica Efervescente	Não administrar	Não administrar	Preferencial	Pode administrar, mas não preferencial
Pós/ Multiparticulares	Não administrar	Não administrar	Não administrar	Preferencial
Comprimidos	Não administrar	Não administrar	Não administrar	Preferencial
Cápsulas	Não administrar	Não administrar	Não administrar	Preferencial
Comprimidos orodispersíveis	Não administrar	Não administrar	Preferencial	Preferencial
Comprimidos mastigáveis	Não administrar	Não administrar	Preferencial	Preferencial
Supositórios	Preferencial	Preferencial	Pode administrar, mas não preferencial	Pode administrar, mas não preferencial

Como se pode verificar na Tabela 5 as formas farmacêuticas orais líquidas são mais adequadas a crianças mais jovens que são incapazes de deglutir formas farmacêuticas orais sólidas. Estas têm como principal vantagem a adaptação da dose ajustada ao peso e à superfície corporal através da variação do volume a administrar. A administração de um fármaco cujo volume a administrar seja pequeno e que apresente uma melhor palatibilidade a sua administração é mais bem aceite melhorando a adesão à terapêutica. Quando se trata de volumes maiores muitas das vezes existem situações de subdosagem uma vez que o risco de ingestão incompleta do fármaco é maior (Maldonado S. & Schaufelberger D., 2011; Organização Mundial de Saúde, 2012).

As soluções orais apresentam uma grande vantagem em relação às suspensões uma vez que as soluções são misturas homogêneas o que permite a medição de uma dose mais precisa comparativamente às suspensões em que para se assegurar uma suspensão homogênea é necessário agitar o produto aquando da medição do volume da dose para evitar erros de dosagem (European Medicines Agency, 2013; Maldonado S. & Schaufelberger D., 2011)

As formulações líquidas podem apresentar desvantagens face às formulações sólidas como é detalhado na Tabela 6, uma vez que necessitam de uma maior quantidade de excipientes para obter uma solução ou suspensão adaptada para doseamento volumétrico. (European Medicines Agency, 2013)

A via de administração retal pode ser usada para obter efeitos locais quando se usa uma forma farmacêutica com efeito laxante ou anti-inflamatório ou efeitos sistémicos quando a forma farmacêutica apresenta efeitos antipiréticos, analgésicos, antieméticos, anticonvulsivantes ou sedativos. Em pediatria, tal como nos adultos, as formas farmacêuticas de aplicação retal podem ser indicadas por vários motivos, nomeadamente quando o doente não pode tomar medicamentos por via oral, quando existem obstruções do trato gastrointestinal superior ou quando o doente se encontra inconsciente. Embora seja uma via de administração usual na população pediátrica principalmente nos recém-nascidos e nos lactentes a adesão pode ser inferior relativamente às formas farmacêuticas orais. Embora esta via de administração seja pouco aceite pelos doentes e cuidadores em certos países e culturas esta apresenta vantagens em relação à administração via oral como por exemplo: evitar a destruição através do pH ácido do estômago não sofrendo o efeito primeira passagem, evitar irritação estomacal no caso de alguns fármacos, evitar metabolização hepática quando o fármaco é metabolizado pelo fígado, e contornar problemas de deglutição ou quando existem episódios de náuseas e vômitos associados à patologia (European Medicines Agency, 2006).

Tabela 6. Vantagens e desvantagens das formas farmacêuticas líquidas e sólidas. Adaptado de European Medicines Agency (2006).

Forma farmacêutica	Vantagens	Desvantagens
Comprimidos ou cápsulas	<ul style="list-style-type: none"> -Estabilidade no estado sólido -Desenvolvimento e fabrico semelhante aos utilizados para adultos -Fácil de embalar e de transportar -Permite modificar a libertação do fármaco -Permite mascarar o sabor graças ao revestimento do comprimido -Versatilidade de formas, tamanhos e cores 	<ul style="list-style-type: none"> -Dificuldade de deglutição (dependendo do tamanho da forma farmacêutica e da idade da criança) -Esmagar ou dividir o comprimido para auxiliar a administração -Pouca flexibilidade na dose a administrar
Formas farmacêuticas flexíveis (ex. comprimidos orodispersíveis, liofilizados, mastigáveis, películas orodispersíveis, gomas medicamentosas)	<ul style="list-style-type: none"> -Estabilidade no estado sólido -Sem dificuldades associadas à deglutição -Comodidade em termos de embalagem, transporte e utilização 	<ul style="list-style-type: none"> -Requer uma embalagem especial -Necessidade de mascarar o sabor -Modificar a libertação do fármaco limitada -Flexibilidade de dose limitada -Elevados custos para algumas tecnologias
Sistemas multiparticulares (ex. pellets e minicomprimidos)	<ul style="list-style-type: none"> -Estabilidade no estado sólido -Podem ser administrados com alimentos ou bebidas -Flexibilidade de dose 	<ul style="list-style-type: none"> -Compatibilidade com alimentos ou bebidas -Necessidade de mascarar o sabor -Desenvolvimento de uma cápsula ou um sistema de medição -Controlo limitado sobre a ingestão de doses
Solução oral (ex. xarope, gotas)	<ul style="list-style-type: none"> -Flexibilidade de dose -Fácil deglutição 	<ul style="list-style-type: none"> -Solubilidade limitada -Problemas de estabilidade química, física e microbiológica -Necessidade de mascarar o sabor e uso de edulcorantes -Alteração da libertação do fármaco limitada -Controlo limitado sobre a ingestão de doses

Tabela 6 (cont.). Vantagens e desvantagens das formas farmacêuticas líquidas e sólidas. Adaptado de European Medicines Agency (2006).

Forma farmacêutica	Vantagens	Desvantagens
Suspensão oral	<ul style="list-style-type: none"> -Menor necessidade de mascarar o sabor 	<ul style="list-style-type: none"> -Solubilidade limitada -Problemas de estabilidade química, física e microbiológica -Controlo limitado sobre a ingestão de doses
Supositórios	<ul style="list-style-type: none"> -Impede a destruição ou a inativação do fármaco pela ação do pH gástrico ou pela atividade enzimática do estômago e dos intestinos -É conveniente para crianças mais pequenas ou que apresentem problemas de deglutição -Evita a metabolização hepática 	<ul style="list-style-type: none"> -Elevada probabilidade de erro durante o manuseamento (em caso de corte quando concebido para esse efeito) -Sem flexibilidade na dose a administrar

VIII. Formas farmacêuticas alternativas para reforçar a adesão à terapêutica

Neste capítulo vão ser discutidas alternativas às tecnologias de formulação das formas farmacêuticas convencionais, previamente apresentadas.

1. Sistemas multiparticulares

Os sistemas multiparticulares (Figura 2), dividem-se em dois tipos: os *pellets* (ou esferóides) e os minicomprimidos.



Figura 2. Cápsula preenchida com *pellets* e minicomprimidos. Imagem adaptada de Zerbini & Ferraz (2011).

1.1. *Pellets*

Os *pellets* são grânulos redondos de tamanho uniforme, produzidas por esferonização e possuem dimensões de diâmetro 0,5-2 mm. Da composição dos *pellets* podem constar uma ou mais substâncias ativas, com ou sem excipientes e, se necessário, edulcorantes e aromatizantes. No entanto, a principal desvantagem é a dificuldade para se obterem partículas uniformes e, caso este aspeto não se verifique, o produto final não apresentará uniformidade e a dose a administrar variará em cada toma (Walsh et al., 2011).

As principais vantagens da produção desta forma farmacêutica são a boa capacidade de incorporação de substâncias ativas, produção de formas farmacêuticas homogêneas e com baixa friabilidade, com forma esférica e ótimas com propriedades de fluxo. No entanto, apresenta desvantagens sendo elas, a necessidade de várias etapas e de equipamentos específicos para a sua produção (Ramos Pezzini et al., 2007).

1.1.1. Tecnologia MicroPX™

A tecnologia MicroPX™ é um procedimento de aglomeração em leito fluido contínuo para a produção de *pellets* e *micropellets* com alto teor de substâncias ativas. Podem ser introduzidos na matriz do *pellet* excipientes funcionais com o objetivo de controlar a libertação do princípio ativo ou para otimizar a sua biodisponibilidade. Esta tecnologia permite a produção de *micropellets* entre os 100 a 400 µm de tamanho e é o procedimento perfeito para obter *micropellets* para revestimento posterior de forma a mascarar o sabor (Glatt, n.d.).

As substâncias farmacêuticas são aspergidas na forma líquida juntamente com os excipientes, no sistema de leito fluido. A secagem cria inicialmente um pó do produto, que é aglomerado de forma controlada. Consequentemente, essas partículas são formadas em *micropellets* em camadas até o tamanho desejado (Glatt, n.d.).

1.1.2. Tecnologia Microcoat™

Esta tecnologia consiste num processo de otimização de revestimento de micropartículas, microesferas e microcápsulas, amplamente utilizados nos sistemas multiparticulares de libertação de fármacos, oferecendo vantagens terapêuticas e tecnológicas.

O revestimento em leito fluido é um processo farmacêutico que devido à aglomeração irreversível das partículas, leva a um revestimento incompleto e a baixos rendimentos. Esta tecnologia permite a aplicação de tecnologias de revestimento para modificar o perfil de libertação, bem como para mascarar o sabor desagradável dos fármacos, através da utilização de determinados polímeros funcionais, como por exemplo os sistemas de polímeros Eudragit®. Esta tecnologia ainda se encontra em desenvolvimento e, por isso, ainda não existem medicamentos no mercado, desenvolvidos com esta tecnologia (Fluid Pharma, n.d.).

1.1.3. Tecnologia Vismon®

A tecnologia Vismon® consiste na aplicação de um revestimento hidrocolóide exclusivo na camada externa dos *pellets* (Figura 3) no momento da administração. Este revestimento melhora significativamente a deglutição destas formas farmacêuticas, sem que seja necessária a adição de água. Em contacto com a saliva, o revestimento forma uma polpa viscosa com um sabor agradável, que é facilmente deglutida (Losan Pharma, n.d.)



Figura 3. Pellets com aplicação da tecnologia Vismon®. Imagem retirada de <https://www.losan-pharma.de/manufacturing-services/stick-packs/pellets/>

1.1.4. Tecnologia SODAS®

A tecnologia SODAS® (*Spheroidal Oral Drug Absorption System*) é uma técnica baseada na produção de grânulos de libertação controlada e é caracterizada pela sua flexibilidade ao permitir a produção de formas farmacêuticas personalizadas que respondem às necessidades individuais dos doentes. É através desta tecnologia, que é possível fornecer uma vasta gama de perfis de libertação, incluindo libertação imediata do fármaco seguida de libertação modificada, dando origem a um rápido início de ação que é mantido durante 24 horas (Trofimiuk et al., 2019).

Esta tecnologia permite a obtenção de grânulos esféricos uniformes, com cerca de 1-2 mm de diâmetro, que contêm o fármaco e os excipientes e são revestidos com polímeros específicos que conferem as características especiais de libertação personalizada (Figura 4). Cada *pellet* é constituído por um núcleo inerte, onde o fármaco está incorporado e posteriormente é envolvido por várias camadas de polímeros solúveis e insolúveis em água, que formam uma membrana capaz de controlar a taxa de libertação. A libertação do fármaco ocorre através de um processo de difusão uma vez que no interior no trato gastrointestinal, os polímeros hidrossolúveis dissolvem-se, e formam poros na membrana externa do *pellet*, o que vai permitir a entrada de fluídos no núcleo e a dissolução do fármaco. A solução resultante vai difundir-se de forma controlada, permitindo o prolongamento das fases de dissolução e absorção (Jain et al., 2011; Supriya et al., 2012; Trofimiuk et al., 2019)

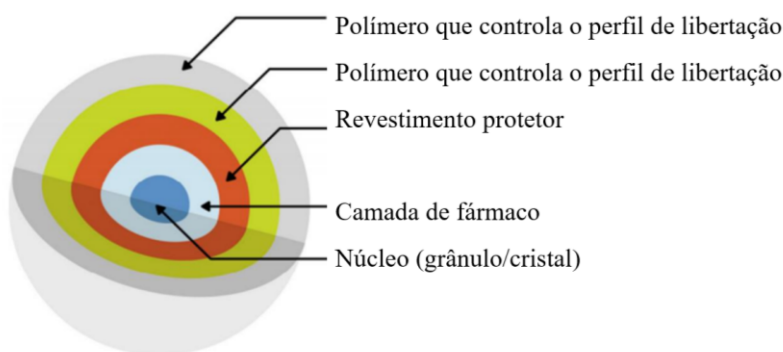


Figura 4. Ilustração esquemática da tecnologia SODAS®. Imagem adaptada de Trofimiuk et al. (2019).

1.2. Minicomprimidos

Já os minicomprimidos são preparados por compressão e apresentam um diâmetro que varia entre os 1,5 mm e os 4 mm. Estes destacam-se como uma boa alternativa à administração em crianças entre dois e seis anos de idade e são desenvolvidos com objetivo da dose a ser administrada ser uma dose exata não precisando assim de uma manipulação prévia bem como o facto de ser fácil adaptar a dose por alteração do número de comprimidos a administrar. As principais vantagens desta forma farmacêutica em comparação com as formas farmacêuticas orais líquidas são o seu reduzido tamanho, a facilidade de administração e a precisão da dose a administrar (Zerbini & Ferraz, 2011).

As principais vantagens da produção desta forma farmacêutica são a necessidade de poucas etapas de produção, com possibilidade de compressão direta, a boa capacidade de incorporação de substâncias ativas, e a produção de subunidades com elevada homogeneidade de tamanho, superfície lisa e baixa porosidade. No entanto tal como todas apresenta desvantagens sendo a principal, a necessidade de grande precisão do ferramental e ajuste fino da máquina de comprimir de ativos (Ramos Pezzini et al., 2007).

2. Formas Farmacêuticas flexíveis

Uma estratégia que pode ser adotada para melhorar a adesão à terapêutica é o desenvolvimento de formas farmacêuticas capazes de superar as limitações das formas farmacêuticas orais líquidas e sólidas convencionais.

Para melhorar essa adesão, as formas farmacêuticas orodispersíveis podem ser uma solução tecnológica válida. As formas farmacêuticas orodispersíveis são formas de dosagem definida que se destinam a ser colocadas na boca onde libertam rapidamente o princípio ativo produzindo uma suspensão ou solução fina na saliva que pode ser facilmente deglutida (Menditto et al., 2020).

Do ponto de vista tecnológico, existem dois tipos de formas orodispersíveis disponíveis no mercado são elas os comprimidos orodispersíveis e as películas orodispersíveis. Iguais aos comprimidos convencionais em propriedades organolépticas, os comprimidos orodispersíveis são projetados para se desintegrarem em menos de três minutos após o contato com a saliva.

Consequentemente, as vantagens destes produtos farmacêuticos, são a alta aceitabilidade verificando-se que a adesão do paciente é melhor em relação às formas farmacêuticas sólidas convencionais. No entanto, esta aceitabilidade é fortemente influenciada pela sensação gustativa após a sua dissolução na boca (Menditto et al., 2020).

Os comprimidos orodispersíveis podem ser categorizados de acordo com o seu processo de fabrico; estes podem ser obtidos por compactação, liofilização ou impressão tridimensional.

2.1. Comprimidos orodispersíveis

Os comprimidos orodispersíveis são tradicionalmente obtidos por compactação. São comprimidos não revestidos ou comprimidos revestidos por película, que se desintegram num volume de líquido reduzido, produzindo uma dispersão homogênea em apenas 3 minutos, são ainda combinados com excipientes solúveis e edulcorantes, de modo a provocar uma sensação agradável na boca. Dada a sua textura mole e a sua capacidade higroscópica, são sensíveis à humidade, e por isso têm de ser embalados individualmente ou em *blisters*. Uma desvantagem deste tipo de forma farmacêutica é que a maioria dos produtos estão disponíveis numa dosagem única, apresentando uma flexibilidade de dose reduzida e, devido à sua fragilidade, não é possível dividi-los. No entanto, apresentam como vantagem a versatilidade, eficácia, baixo custo e produção que recorre a equipamentos e técnicas convencionais (Cornilă et al., 2022; Filipa & Borges, 2015; Ramos Pezzini et al., 2007; World Health Organization, 2020).

2.1.1. Tecnologia Wowtab®

A tecnologia Wowtab® é uma técnica clássica de compressão associada a uma composição rica em sacarídeos de baixa moldabilidade, pouco compressíveis como o manitol ou a glucose que permitem a formação de comprimidos com um tempo de desagregação muito curto entre 1-40 segundos na mucosa oral. A substância ativa é inicialmente misturada com os açúcares de baixa moldabilidade que vão ajudar na rápida desagregação e posteriormente granulada, num granulador de leite fluído, com açúcares de alta moldabilidade que apresentam uma dureza adequada à compressão e um elevado tempo de desintegração. Por fim, a mistura resultante é sujeita a compressão (Badgujar & Mundada, 2011; Marto et al., 2011; Patil et al., n.d.; RADA & Kumari, 2019).

2.1.2. Tecnologia Pharmaburst®

A tecnologia Pharmaburst® utiliza excipientes co-processados, como o Pharmaburst® 500 que é constituído por manitol, dióxido de silício, sorbitol e crospovidona para desenvolver comprimidos orodispersíveis que se dissolvem entre 30-40 segundos na cavidade oral. O processo de fabrico envolve a mistura a seco do fármaco, aromas e de um lubrificante, e em seguida a compressão, originando comprimidos com resistência suficiente para que possam ser acondicionados em *blisters* (Patil et al., 2015; SPI Pharma, n.d.)

2.1.3. Tecnologia FlashDose®

A tecnologia FlashDose® é uma associação da tecnologia Shearform® com a tecnologia Ceform® (Figura 5) e permite a formação de comprimidos orodispersíveis de natureza altamente porosa com um sabor agradável, uma vez que, quando em contacto com a saliva, permite a rápida dissolução dos açúcares presentes na sua composição (Badgujar & Mundada, 2011)

A tecnologia Shearform® é utilizada para a preparação de uma matriz fibrosa constituída por polissacarídeos como por exemplo a sacarose, a dextrose, a frutose e a lactose em combinação com os fármacos. Após fusão, esta mistura é transformada, com o auxílio da força centrífuga, num fio que solidifica instantaneamente à temperatura ambiente. A tecnologia

Ceform®, coloca num misturador de alta velocidade a matriz fibrosa e origina microgotículas que posteriormente serão cristalizadas através da pulverização com etanol seguida de evaporação, originando um produto friável que após compressão resulta em comprimidos orodispersíveis (Badgujar & Mundada, 2011; Marto et al., 2011; Patil et al., n.d.; Reddy et al., 2002).

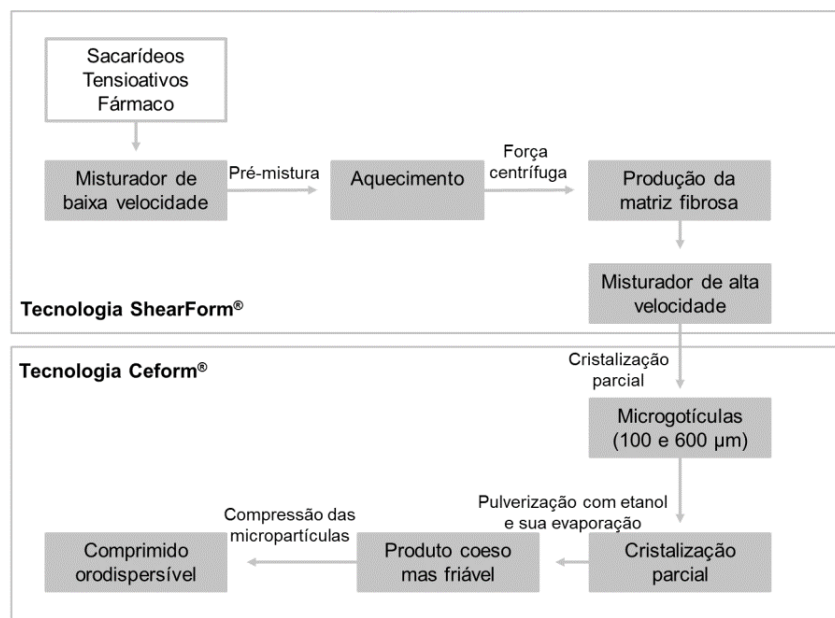


Figura 5. Diagrama de fluxo da tecnologia FlashDose®. Imagem adaptada de Marto et al. (2011).

2.1.4. Tecnologia Oraquick®

A tecnologia Oraquick® é baseada numa técnica patenteada que permite mascarar o sabor, designada de MicroMask, que consiste na incorporação do fármaco em microesferas, que conferem uma proteção e uma resistência mecânica adequadas para serem comprimidas. Esta técnica não exige a adição de nenhum solvente o que torna a produção mais rápida. O sulfato de hiosciamina ODT® é um medicamento comercializado nos Estados Unidos da América produzido com base nesta tecnologia (Badgujar & Mundada, 2011; Patil et al., 2015; RADA & Kumari, 2019; Reddy et al., 2002).

2.1.5. Tecnologia Orasolv®

A tecnologia Orasolv® utiliza o conceito de efervescência para a preparação de comprimidos com tempo de desagregação inferior a 1 minuto. Os ODTs obtidos através desta

tecnologia utilizam a técnica de revestimento do fármaco e a efervescência para mascarar o sabor (Pandey & Dahiya, 2016; RADA & Kumari, 2019).

Na formulação são usados agentes desintegrantes que incluem um ácido (ex. ácido málico ou ácido cítrico) e uma base (ex. carbonato de sódio ou bicarbonato de potássio) que, ao entrarem em contacto com soluções aquosas, sofrem uma reação, resultando na formação de dióxido de carbono (Badgular & Mundada, 2011).

A Durasolv® é uma tecnologia de segunda geração semelhante à Orasolv®, que permite a obtenção de ODTs com maior resistência mecânica devido ao uso de forças de compressão mais elevadas durante o processo de fabrico. Assim, os comprimidos podem ser acondicionados em embalagens convencionais, como *blisters*. Esta tecnologia é mais apropriada para comprimidos que requerem baixas doses de fármaco, visto que a formulação é submetida a altas pressões durante o processo de compressão. Sendo que a principal desvantagem desta tecnologia é que os ODTs produzidos pela tecnologia de Durasolv® apresentam um tempo de desintegração ligeiramente mais longo do que os produzidos pela tecnologia de Orasolv®. Trata-se de uma tecnologia de compressão direta, que envolve forças de compressão baixas, e origina ODTs com baixa resistência mecânica; por isso, têm de ser acondicionados numa embalagem especial (Badgular & Mundada, 2011; Pandey & Dahiya, 2016; RADA & Kumari, 2019; Reddy et al., 2002).

2.2. Comprimidos liofilizados

Os comprimidos liofilizados são obtidos através da técnica de liofilização, originando uma estrutura altamente porosa e tornando a sua dissolução mais rápida. Através desta técnica, o produto é obtido a partir de uma solução ou suspensão congelada e, posteriormente, é colocado numa câmara de vácuo, onde, por ação da baixa pressão, o gelo sublima, passando diretamente do estado sólido ao gasoso. Esta técnica, apenas, permite a alteração do estado físico, mas mantém inalteradas todas as suas propriedades organoléticas, como o sabor, a cor, o aroma, o que não se verifica quando se recorre a um método que utiliza as altas temperaturas.

A formulação apresenta uma quantidade limitada de princípio ativo incorporado e são utilizados, como excipientes, substâncias como a gelatina ou o alginato para dar estrutura, e o manitol, para facilitar a formação da estrutura porosa e oferecer boa palatibilidade ou o sorbitol como inibidor da cristalização. Tal como muitas outras formas farmacêuticas esta também é

bastante sensível à humidade e, por isso, requer uma embalagem especial (Organização Mundial de Saúde, 2012).

2.2.1. Tecnologia Zydis®

A tecnologia Zydis® é uma das tecnologias mais conhecidas que consiste na obtenção de formas farmacêuticas orodispersíveis, na qual o fármaco é inserido no interior de uma matriz de dissolução rápida. Essa matriz pode ser constituída por vários excipientes para dar resistência durante o manuseamento, como por exemplo a gelatina, o dextrano e alginatos, ou substâncias cuja função é conferir cristalinidade e dureza ao liofilizado, como por exemplo o manitol ou o sorbitol. À formulação também são adicionados edulcorantes, aromatizantes e um conservante, para conferir estabilidade à suspensão do fármaco antes da etapa de liofilização. O processo de fabrico envolve a preparação de uma solução com o fármaco e os diferentes excipientes que ao ser introduzida nas cavidades do *blister* é sujeita a liofilização. O liofilizado obtido desintegra-se instantaneamente na cavidade oral, não sendo necessária a administração de água para auxiliar na deglutição (Badgular & Mundada, 2011; Jain et al., 2011b; RADA & Kumari, 2019).

A Alemanha é um dos países onde já existem medicamentos comerciais fabricados com recurso a esta tecnologia, como é o caso do Claritin Reditab® da Bayer.

2.3. Películas orodispersíveis

As películas orodispersíveis (Figura 6), são formas farmacêuticas desenvolvidas com o objetivo de se desintegrarem rapidamente na cavidade oral e são constituídas por matrizes poliméricas solúveis em água, nas quais o fármaco é incorporado. Estas para além de serem atrativas para a população pediátrica, também permitem uma grande flexibilidade da dose a administrar, já que as películas podem ser cortadas de acordo com o tamanho necessário facilitando o ajuste da dose. No entanto, têm como desvantagem o facto de só conseguirem incorporar quantidades limitadas de fármaco, dadas as suas reduzidas dimensões reduzidas (Visser et al., 2017; World Health Organization, 2020).

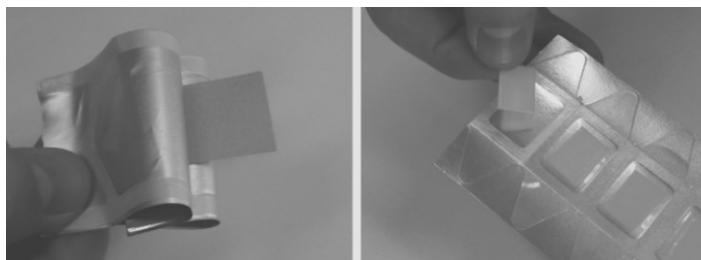


Figura 6. Películas orodispersíveis de dose única (esquerda) e películas orodispersíveis dose múltipla (direita). Imagem retirada de Lopez et al.(2015).

2.3.1. Tecnologia Bio-FX®

A tecnologia Bio-FX® consiste na produção de películas orodispersíveis formuladas com um sistema potenciador de absorção dos fármacos através da mucosa oral, melhorando consideravelmente a sua biodisponibilidade ao evitar o efeito da primeira passagem e a degradação gastrointestinal. Esta tecnologia integra um sistema especial que melhora a palatibilidade do medicamento. Atualmente, ainda não existem medicamentos que usem esta tecnologia para utilização na população pediátrica disponíveis no mercado (Borges et al., 2015; Nal Pharma, n.d.).

2.3.2. Tecnologia Rapidfilm®

A tecnologia Rapidfilm® é uma técnica que permite a obtenção de películas orodispersíveis de rápida dissolução, constituídas por polímeros hidrossolúveis, não mucos adesivos, que podem ser constituídas por uma única, ou por várias camadas. Estas películas no total podem integrar até 30 mg do fármaco. Os Estados Unidos da América, a Holanda e o Canadá são três dos países onde já existem medicamentos fabricados com esta tecnologia e com indicação para uso em pediatria são eles o Ondasetrom Rapidfilm® e o Setofilm® e o Ondissolve™ respetivamente (Borges et al., 2015).

2.4. Comprimidos mastigáveis

Os comprimidos mastigáveis são uma mais-valia para as crianças a partir dos 24 meses. Esta forma farmacêutica é considerada segura para os subgrupos mais novos da população pediátrica desde que seja supervisionada de modo a garantir uma mastigação completa e assim

evitar a ingestão de fragmentos do comprimido. Por norma, os medicamentos disponíveis nesta forma farmacêutica são antiácidos, antibióticos, analgésicos, vitaminas, antiasmáticos, entre outros (European Medicines Agency, 2006).

2.5. Gomas medicamentosas

As gomas medicamentosas libertam a substância ativa para a saliva durante a mastigação e podem ser utilizadas tanto para tratamento local como sistémico, após absorção através da mucosa bucal ou gastrointestinal. Para assegurar a libertação da dose pretendida a goma deve ser mastigada durante um determinado período que geralmente varia entre os 10 e os 20 minutos. Esta tipo de forma farmacêutica é adequada para crianças com 6 ou mais anos de idade ou que estejam familiarizadas com as gomas e a sua mastigação. É uma forma farmacêutica de fácil transporte e administração, não sendo necessário água para a sua administração. No entanto, é de realçar que as guloseimas em forma de gomas para mascar são apreciadas pelas crianças e por isso esta forma farmacêutica pode ser confundida com mesmas, devendo assim ser restrito o seu acesso (European Medicines Agency, 2006).

IX. Personalização de medicamentos – Impressão 3D

Com o avançar da tecnologia nomeadamente na área farmacêutica, é posto em consideração, o desenvolvimento de novas formas farmacêuticas inovadoras para a sua utilização em populações específicas. As características do fármaco como o sabor, a textura e a aparência são fatores importantes quando este precisa de ser administrado a uma criança. Como em muitos dos fármacos disponíveis, estes fatores não favorecem a toma é importante o desenvolvimento de formulações mais atrativas que produzam maior aceitabilidade pelas crianças.

Na última década, o desenvolvimento de produtos centrados no doente, em especial no pediátrico tem impulsionado o progresso da medicina personalizada. As aplicações da impressão 3D no campo farmacêutico aumentaram, e tem permitido diferentes abordagens na literatura e fabrico de medicamentos. Esta técnica permite a personalização de medicamentos e oferece uma maior flexibilidade nos tratamentos, facilitando o ajuste da dose à idade, ao peso, à composição genética e até ao estilo de vida do doente (Menditto et al., 2020).

A impressão 3D é uma tecnologia de fabrico aditivo que permite a produção de objetos físicos, camada a camada, através da utilização de um *software* de *design* num computador. Foi no ano de 2015, que a FDA aprovou pela primeira vez um comprimido impresso em 3D através da tecnologia ZipDose® que se destina ao tratamento da epilepsia em crianças a partir dos 4 anos de idade. A tecnologia ZipDose® foi desenvolvida através do processo de fabrico de impressão 3D. Esta, ajuda os pacientes que precisam de medicamentos fáceis de tomar e os cuidadores que também precisam que os medicamentos sejam fáceis de administrar. Através da utilização de um líquido aquoso usado para unir as várias camadas de pó, esta técnica pode ser usada para resolver alguns dos desafios terapêuticos mais difíceis relacionados com a adesão dos doentes e as dificuldades de deglutição ao permitir a administração de medicamentos de altas doses, até 1g de fármaco, numa forma de rápida desintegração. Esta técnica de impressão está a evoluir como um novo método de fabrico de medicamentos, oferecendo uma rápida produção de produtos farmacêuticos em pequenos lotes, altamente flexíveis (Aprecia Pharmaceuticals, n.d.; Januskaite et al., 2020; Trofimiuk et al., 2019).

A técnica de impressão tridimensional engloba diferentes tecnologias de impressão representadas pelas formas placebo (Figura 8) como por exemplo a deposição de material fundido (*Fused deposition modelling* – FDM) é a tecnologia de impressão mais usada para

produção de formas farmacêuticas orais devido à sua boa relação custo-benefício, facilidade de operação e boa aceitabilidade por parte dos doentes. Nesta técnica, existe um filamento termoplástico que é carregado com o fármaco, possibilitando a obtenção de muitas formas diferentes tal como muitos perfis de libertação do fármaco (Januskaite et al., 2020; Lamichhane et al., 2019).

Além disso, uma grande variedade de polímeros e excipientes podem ser utilizados nesta tecnologia para preparar formas farmacêuticas para administração oral com perfis de libertação únicos ou personalizados. Os filamentos termoplásticos podem ser produzidos com vários polímeros como o álcool polivinílico (PVA), o ácido polilático (PLA) ou os sistemas de polímeros Eudragit®. O PVA é um polímero muito usado na Indústria Farmacêutica, dada a sua estabilidade, segurança e inércia química e às suas propriedades mecânicas (Januskaite et al., 2020).

Outra técnica de impressão tridimensional conhecida por extrusão semissólida (*Semi-Solid Extrusion* – ESS) envolve a extrusão de um gele ou de uma pasta que solidifica rapidamente, servindo de suporte para a camada seguinte, é bastante utilizada na produção de formas farmacêuticas principalmente os comprimidos mastigáveis. Esta tecnologia permite ainda a adição de corantes e aromatizantes à formulação, tornando as formas farmacêuticas mais atrativas para as crianças, melhorando a sua adesão à terapêutica (Januskaite et al., 2020).

A técnica de processamento digital de luz (*Digital Light Processing* – PLD) utiliza a fotopolimerização que é utilizada e controlada para produzir objetos sólidos a partir de uma resina líquida fotorreativa, após irradiação de luz. Apesar de estarem disponíveis no mercado várias resinas biocompatíveis, estas não são destinadas ou aprovadas para aplicações biomédicas. Então, espera-se que venham a ser desenvolvidos novas resinas com segurança adequada, para integrarem estes fármacos. Assim, embora esta tecnologia seja muito promissora, não existem dados suficientes que comprovem a sua utilidade em medicamentos pediátricos (Januskaite et al., 2020; Kadry et al., 2019).

Através da técnica de ESS foram produzidos protótipos de comprimidos mastigáveis semelhantes a Lego™ com paracetamol e ibuprofeno (Figura 7) como substâncias ativas. A utilização destas formas farmacêuticas em pediatria é muito promissora. São constituídas por uma matriz à base de gelatina, produzidas por extrusão direta de novos padrões de impressão de tinta do fármaco modelo (fase incorporada) numa matriz à base de gelatina líquida (fase de

incorporação) a uma temperatura elevada de cerca de 70°C e posterior solidificação à temperatura ambiente (Rycerz et al., 2019).

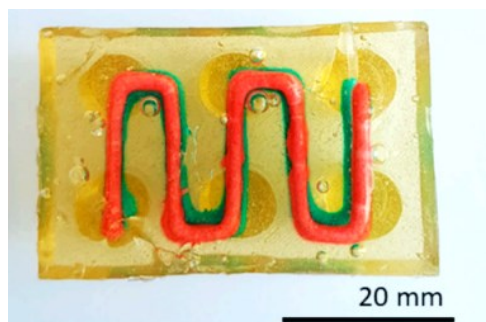


Figura 7. Comprimidos mastigáveis semelhantes a Lego™ com paracetamol e ibuprofeno. Adaptado de Rycerz et al. (2019)

A tecnologia de sinterização seletiva a laser (*Laser Light Sintering* – LLS) usa um feixe de laser para produzir o objeto desejado pois ao aquecer, as partículas de pó, fundem-se na superfície. Ao ajustar a velocidade do laser, a porosidade da formulação, pode ser alterada permitindo o fabrico de uma vasta gama de formas farmacêuticas, incluindo comprimidos orodispersíveis e formas farmacêuticas de libertação modificada. Esta técnica também utiliza como material de alimentação uma mistura do fármaco com polímeros termoplásticos, que funcionam como absorventes, que aumentam a absorção da energia do laser, e garantem o sucesso da impressão. A principal vantagem desta técnica em relação às anteriormente mencionadas é o facto de não necessitar da utilização de solventes durante o processo de fabrico o que permite uma impressão de estruturas mais complexas por causa da precisão do laser (Januskaite et al., 2020; Lamichhane et al., 2019).



Figura 8. Impressão de placebo produzida através de diferentes tecnologias de impressão 3D (da direita para a esquerda DLP, SLS, SSE e FDM). Imagem retirada de Januskaite et al. (2020).

A flexibilidade e a personalização das impressões tridimensionais oferecem inúmeras oportunidades, no desenvolvimento de medicamentos personalizados especialmente para a população pediátrica. A necessidade de formulações com flexibilidade na dose e fácil administração levou ao desenvolvimento de novas formulações impressas em 3D, como os minicomprimidos e as gomas que vão ao encontro das preferências individuais das crianças (Januskaite et al., 2020; Kristiawan et al., 2021; Lamichhane et al., 2019).

X. Dispositivos de acondicionamento e dispensa

1. Diferentes sistemas de dispensa

Durante a administração de medicamentos na população pediátrica a dose deve ser adaptada ao peso e superfície corporal da criança e desta forma o dispositivo de dispensa deve permitir a medição de doses pequenas e exatas pois nesta situação pequenas variações da dose administrada podem reproduzir efeitos clínicos diferentes dos desejados. O dispositivo de dispensa da forma farmacêutica é pensado na fase inicial de desenvolvimento do fármaco pois este deve permitir uma dispensa simples e controlada (European Medicines Agency, 2006; Walsh et al., 2011).

Os dispositivos de dispensa são desenvolvidos de modo a colmatar as necessidades da população pediátrica. No entanto, os estudos e ensaios clínicos que permitem o seu desenvolvimento apresentam muitas limitações na sua realização como por exemplo o reduzido número de crianças envolvidas, questões éticas, falta de consenso sobre normas pediátricas, a indústria dos dispositivos também é considerada dispendiosa, porque muitas tecnologias estão protegidas por patentes (Ivanovska, 2017).

Aquando do desenvolvimento, são ponderados vários aspetos desde a idade do paciente, a via de administração e a formulação. A escolha do dispositivo de dispensa também, deve ter em consideração a aceitabilidade e a complexidade de utilização do dispositivo, pela criança ou do seu responsável, de modo a garantir a fácil medição da dosagem e a adesão à terapêutica. Para as formas farmacêuticas orais sólidas, normalmente não são necessários dispositivos de dispensa uma vez que a dose é garantida pela uniformidade de massa e de teor. Já as formas farmacêuticas orais líquidas são dispensadas juntamente com um dispositivo de medição, a menos que tal não se justifique. É necessário avaliar a compatibilidade entre as características físicas das formulações líquidas e os dispositivos de medida para se conseguir uma medição exata da dose (European Medicines Agency, 2006; Walsh et al., 2011).

O dispositivo de medição deve ter uma escala, indicada em ml para evitar erros, que deve ser adequada de forma a garantir uma medição precisa e exata. Esta escala deve permitir a medição de um intervalo de volumes definido por uma dose máxima e mínima para além disso deve ser de fácil interpretação, com representação dos números e das linhas de graduação legíveis (European Medicines Agency, 2006).

As formas farmacêuticas orais líquidas são normalmente acompanhadas de dispositivos de medição, como por exemplo, uma colher graduada, copos graduados, dispositivos de conta-gotas ou seringas orais, conforme sumariado a Tabela 5.

De entre os dispositivos de dispensa disponíveis as colheres são as mais usadas e estão indicadas para a administração em todas as faixas etárias da pediatria devido à sua fácil acessibilidade e utilização. Servem de dispositivos de dispensas para formas farmacêuticas orais líquidas como soluções ou suspensões, no entanto a precisão de medição será sempre condicionada pelas propriedades físicas como por exemplo a viscosidade da substância. Fatores como a interpretação da escala e do menisco também são condicionantes na medição com precisão de uma substância (European Medicines Agency, 2006; Walsh et al., 2011).

O copo graduado é outro dispositivo de dispensa de plástico, com uma escala que pode ser usado para crianças que conseguem beber pelo copo, sem verter o seu conteúdo. Para medir o volume deve colocar-se o copo ao nível dos olhos sobre uma superfície plana e verificar se o menisco coincide com a marca da escala da dose desejada. O copo é uma alternativa à colher de medição para quando se trata de volumes superiores a 5ml reduzindo o número de medições e de erros associados. No entanto, tal como acontece com as colheres, existem desvantagens associadas a estes dispositivos que podem levar a subdosagens terapêuticas quando a substância a administrar apresenta uma grande viscosidade e conseqüentemente vai existir líquido que permanecerá no copo (Walsh et al., 2011).

Para administrar volumes muito pequenos de líquidos com margem terapêutica estreita o conta-gotas é o dispositivo mais indicado principalmente para lactentes e bebés em que as doses a administrar são também as mais pequenas (European Medicines Agency, 2006).

As seringas para administração oral são dispositivos que estão disponíveis em vários tamanhos o que permite medir doses bem diferentes e dada esta variedade é-nos permitido medir volumes mais precisos e menos variáveis do que qualquer um dos outros dispositivos anteriormente mencionados; por isso, sempre que possível deve ser a escolha para qualquer subpopulação pediátrica. Este tipo de dispositivo tal como os outros também apresenta desvantagens entre elas o facto de ser mais dispendioso e de difícil manuseamento. No entanto, apresentam como vantagens em relação aos anteriores o facto da probabilidade do conteúdo verter ser reduzida (Walsh et al., 2011).

Tabela 7. Vantagens e desvantagens dos dispositivos utilizados em pediatria. Adaptado de (Walsh et al., 2011)

Dispositivo	Vantagem	Desvantagem
Colher graduada	<ul style="list-style-type: none"> • Fácil acessibilidade • Fácil utilização 	<ul style="list-style-type: none"> • Medição de um volume fixo • Imprecisa • A graduação pode levar a uma dose incorreta • Risco de verter
Copo graduado	<ul style="list-style-type: none"> • Fácil acessibilidade • Medição de volumes iguais ou superiores a 5 ml 	<ul style="list-style-type: none"> • Impreciso • Volume residual retido no dispositivo pode ser apreciável • Risco de verter o medicamento
Conta-gotas	<ul style="list-style-type: none"> • Fácil acessibilidade • Útil para volumes pequenos 	<ul style="list-style-type: none"> • Deve ser mantido na vertical • O tamanho da gota pode ser afetado pelas propriedades físicas do líquido
Seringas orais	<ul style="list-style-type: none"> • Fornece doses mais precisas • Permite variação da dose • Vários tamanhos disponíveis • O ângulo da seringa não afeta a dose • Pouca probabilidade de verter 	<ul style="list-style-type: none"> • Difícil manuseio • Método mais dispendioso

2. Novos dispositivos de dispensa para formulações pediátricas

Os métodos tradicionais apresentam vantagens e desvantagens e, de forma a ultrapassar as suas limitações a garantir a exatidão da dose, existem novos dispositivos de dispensa aos doentes pediátricos (Ivanovska, 2017). Apresenta-se em seguida alguns dos novos dispositivos de medição para administração pediátrica de formulações orais.

Um dos novos sistemas de dispensa de medicamentos pediátricos é conhecido pelo Medibottle® (Figura 9) e corresponde a um biberão tradicional com uma abertura central onde é introduzida uma seringa. Este foi desenvolvido de modo a facilitar a administração de medicamentos em doentes pediátricos dos subgrupos mais jovens. O fármaco é administrado na

boca na posição certa para que seja engolido, utilizando o reflexo natural de sucção, é um método preciso e fácil de usar (Linda, 2007)



Figura 9. Biberão Midebottle® com seringa adaptada para a administração de medicamentos. Imagem retirada de <https://crookedhouse.typepad.com/.a/6a00e54ecc669788330112796c742b28a4-popup>

As chupetas com reservatório (Figura 10) são outro exemplo de dispositivo capaz de administrar uma dose prescrita. O fármaco é colocado num reservatório com capacidade máxima de 5 ml, que dispõe de uma escala de medição de volumes de 2,5 ml e de 5 ml com um êmbolo que fica na parte traseira da chupeta. O medicamento pode ser administrado por um dos seguintes métodos, o primeiro por sucção da tetina ou o segundo por compressão do êmbolo, por parte do administrador, forçando assim a toma do medicamento. Este dispositivo, tal como o biberão, está indicado para os subgrupos mais jovens da população pediátrica o que limita assim o seu uso. Para não falar que, tal como todos os métodos, este também apresenta desvantagens entre elas o facto de ser um dispositivo pouco preciso, dificultando a medição da dose a administrar. Mas, apresenta como principal vantagem o facto de permitir a medição de volumes mais pequenos (Walsh et al., 2011).



Figura 10. Chupeta com reservatório para administração de medicamentos. Imagem retirada de <https://atuafarmacia.pt/saro-chupeta-administradora-de-medicamentos>

O copo com reservatório (Figura 11) para comprimidos ou cápsulas foi desenvolvido com o objetivo de ajudar as pessoas apreensivas e com dificuldade de deglutir a superar essa limitação. É de fácil utilização devendo apenas encher-se com um líquido do agrado da criança, fechar a tampa e colocar na saliência o comprimido ou cápsula, que será arrastado juntamente com o líquido para a parte detrás da garganta ao inclinar o copo, e, por isso, facilmente deglutido (Walsh et al., 2011).



Figura 11. Copo com reservatório para formas farmacêuticas orais sólidas que facilita a administração dos mesmos. Imagem retirada de <https://able2.nl/en/product/SGL3055>

No sentido de explorar novos veículos apropriados para formulações pediátricas com palatibilidade melhorada têm sido efetuados vários estudos com o leite que tem vindo a mostrar um potencial para solubilizar os fármacos, mantendo a estabilidade depois de emulsionado. Com o estudo da utilização deste veículo para administração surgiu também um dispositivo de administração, o “nipple shield” (Figura 12) desenvolvido de modo a possuir uma ranhura que é carregada de fármaco, e liberta a substância ativa no leite durante a amamentação. No entanto, apesar de bastante promissor, este sistema de dispensa ainda não se encontra disponível no mercado (Lopez et al., 2015).



Figura 12. Ilustração esquemática do dispositivo “nipple shield” (esquerda) e imagem do protótipo, incluindo a inserção para administração do fármaco (direita). Imagem adaptado de Lopez et al. (2015).

XI. O mercado das formulações pediátricas orais

O progresso no desenvolvimento de novos medicamentos pediátricos e a identificação e caracterização de formas farmacêuticas apropriadas estão continuamente interligados e são de extrema importância (van Riet-Nales et al., 2017).

Nos últimos anos verificou-se um crescente desenvolvimento de novas tecnologias para a preparação de formulações centradas no doente pediátrico. Algumas das formas farmacêuticas convencionais apresentam limitações para a administração nesta população e assim tem surgido novos processos de fabricação que tem por objetivo ultrapassar as barreiras pré-existentes. A Figura 13 representa a evolução das novas tecnologias que surgiram entre os anos 1995 e 2015.

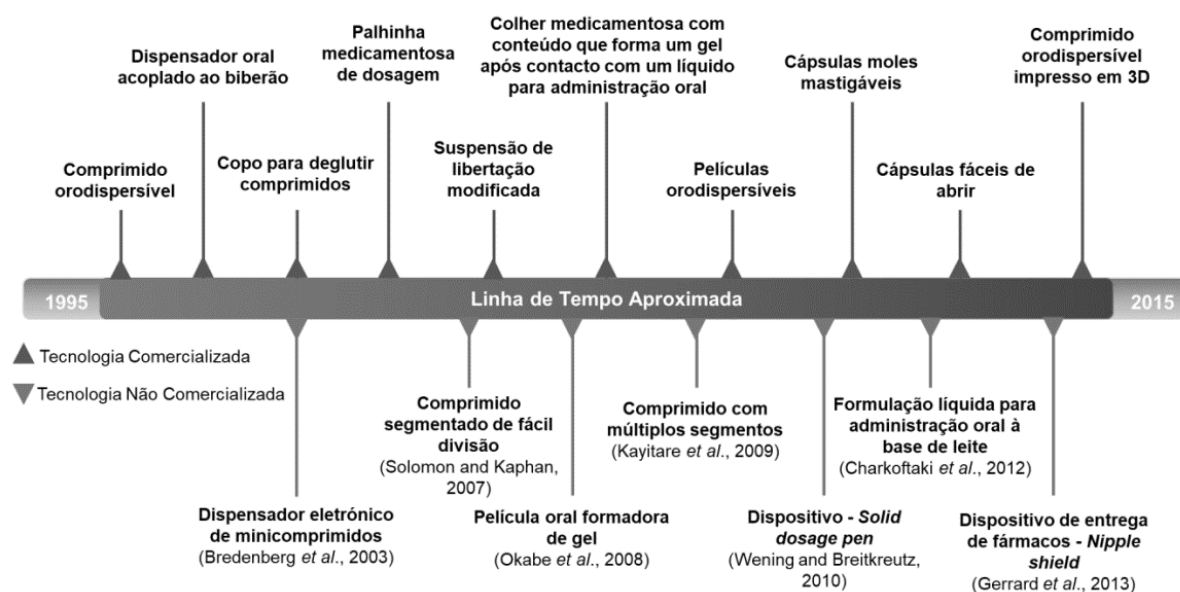


Figura 13. Exemplos de formulações e dispositivos para administração oral de medicamentos adequados à idade, que surgiram entre 1995 e 2015. Imagem adaptada de Lopez et al. (2015).

As novas iniciativas regulamentares de promoção do desenvolvimento de medicamentos pediátricos resultaram num progresso notável sendo que a grande maioria dos avanços tem sido ao nível das formas farmacêuticas orais sólidas, adaptadas à idade, que permitem uma flexibilidade de dosagem, uma fácil administração e melhor aceitação por parte das crianças (Lopez et al., 2015).

As formas farmacêuticas orais sólidas mais inovadoras, nomeadamente os ODTS, ODFs e os minicomprimidos constituem alternativas bastante promissoras na terapêutica pediátrica sendo que os dados sobre a aceitabilidade e aplicabilidade nos diferentes subgrupos desta população ainda são escassos. Assim, uma maior aposta e investigação nesta área deve ser encorajada de forma a guiar o processo de seleção terapêutica (van Riet-Nales et al., 2017).

XII. Conclusão e Perspetivas Futuras

Esta revisão bibliográfica teve como objetivo estudar as estratégias de formulações pediátricas, tendo em conta a tecnologia farmacêutica usada nas formulações já disponíveis e as limitações que esta população em específico apresenta.

A população pediátrica apresenta muitas limitações e face à heterogeneidade existente dentro deste grupo os critérios de aceitabilidade vão variando. As restrições fisiológicas que apresentam ao longo dos diferentes subgrupos faz com que existam alterações na metabolização dos fármacos.

Os sistemas de dispensa como a colher, o copo, a seringa, e o conta-gotas apresentam vantagens e desvantagens sendo cada um deles o preferível mediante a quantidade de fármaco a administrar ou dependendo da idade da criança. Os novos sistemas podem colmatar alguns dos problemas relacionados com os antigos sistemas. No entanto, ainda não existe uma solução universal capaz de acomodar as particularidades da população pediátrica.

As formas farmacêuticas são muitas vezes outro fator que influencia a administração de fármacos, nomeadamente, o facto de as formas farmacêuticas existentes serem pouco atrativas para esta população. O desenvolvimento de novas formulações tem permitido uma maior aceitabilidade devido a sua facilidade de administração e rapidez de início de ação. Este é o caso dos comprimidos orodispersíveis que, ao serem combinados com excipientes solúveis e edulcorantes, provocam uma sensação agradável na boca. Outro exemplo contempla as gomas medicamentosas que são de fácil transporte e administração, não sendo necessário água para a sua administração.

A impressão tridimensional é uma técnica que quando aplicada à área das ciências farmacêuticas permite o desenvolvimento e produção de medicamentos personalizados. Esta tecnologia ao permitir o desenvolvimento de formas farmacêuticas com grande aproximação do medicamento à criança, potencia o sucesso do tratamento.

Nos últimos anos tem-se verificado um interesse no desenvolvimento deste tipo de medicamentos, designadamente através de formas farmacêuticas sólidas orais. No entanto, continua a ser um processo difícil pois envolve muitos aspetos como a determinação da dose, da forma farmacêutica, da palatibilidade, etc.

As tecnologias aqui descritas indicam que a indústria farmacêutica tem procurado solucionar estes problemas, mas, em relação a outros países, a aplicação destas novas tecnologias em Portugal tem sido feita a um ritmo muito lento.

É importante aumentar os incentivos por parte das Entidades Reguladoras e dos Governos para potenciar estudos sobre a aplicação destas tecnologias no desenvolvimento de medicamentos com indicação pediátrica.

Bibliografia

1. Anunciação, I., Medeiros, A., & Oliveira, F. S. (2020). Farmacoterapia pediátrica: as particularidades da utilização de fármacos em pediatria. *Revista Saúde & Ciência Online*, 9(3), 117–133.
2. Aprecia Pharmaceuticals. (n.d.). *Tecnologia ZipDose®*. Retrieved November 12, 2022, from <https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/zipdose-technology-0001>
3. Badgujar, B. P., & Mundada, A. S. (2011). The technologies used for developing orally disintegrating tablets: A review. *Acta Pharmaceutica*, 61(2), 117–139. <https://doi.org/10.2478/v10007-011-0020-8>
4. Batchelor, H. K., & Marriott, J. F. (2015). Formulations for children: Problems and solutions. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 79(3), 405–418. <https://doi.org/10.1111/bcp.12268>
5. Borges, A. F., Silva, C., Coelho, J. F. J., & Simões, S. (2015). *Oral films: current status and future perspectives I-Galenical development and quality attributes*. <http://www.elsevier.com/open-access/userlicense/1.0/>
6. Comissão Europeia. (2017). *Relatório da Comissão ao Parlamento Europeu e ao Conselho - A situação dos medicamentos pediátricos na UE aos 10 anos do Regulamento Pediátrico*.
7. Conceição, A. I. F. (2009). *Manipulados utilizados em pediatria*. Universidade Fernando Pessoa.
8. Conroy, S., Choonara, I., Impicciatore, P., Mohn, A., Arnell, H., Rane, A., Knoepfel, C., Seyberth, H., Pandolfini, C., Raffaelli, P., Rocchi, F., Bonati, M., Jong, G., Hoog, M. de, & Raffaelli, M. P. (2000). Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *British Medical Journal*, 320, 79–82.
9. Cornilă, A., Iurian, S., Tomuță, I., & Porfire, A. (2022). Orally Dispersible Dosage Forms for Paediatric Use: Current Knowledge and Development of Nanostructure-Based Formulations. In *Pharmaceutics* (Vol. 14, Issue 8). MDPI. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081621>
10. Domingos, J. L., Medeiros-Souza, P., Silveira, C. A. N., & Lopes, L. C. (2010). Medicamentos em crianças. *Secretaria Da Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/MS-FTN*, 30–40.
11. Duarte, D., & Fonseca, H. (2008). Melhores medicamentos em pediatria. *Acta Pediatrica Portuguesa*, 39(1), 17–22. [http://www.spp.pt/Userfiles/File/App/Artigos/8/20080528120753_Art_Actual_Duarte_D_39\(1\).pdf](http://www.spp.pt/Userfiles/File/App/Artigos/8/20080528120753_Art_Actual_Duarte_D_39(1).pdf)
12. Ernest, T. B., Elder, D. P., Martini, L. G., Roberts, M., & Ford, J. L. (2010). Developing paediatric medicines: identifying the needs and recognizing the challenges. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 59(8), 1043–1055. <https://doi.org/10.1211/jpp.59.8.0001>
13. European Medicines Agency. (2006). Reflection paper: Formulation of Choice for the Paediatric Population. *European Medicines Agency*, 1–45.

14. European Medicines Agency. (2013). *Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use*. <https://doi.org/10.1001/archderm.1970.04000010065011>
15. Fernandez, E., Perez, R., Hernandez, A., Tejada, P., Arteta, M., & Ramos, J. T. (2011, March). Factors and mechanisms for pharmacokinetic differences between pediatric population and adults. *Pharmaceutics*, 3(1), 53–72. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics3010053>
16. Filipa, A., & Borges, S. (2015). *Development of novel pharmaceutical forms for oral administration of bioactive agents*.
17. Fluid Pharma. (n.d.). *Microcoat™ Technology*. Retrieved November 12, 2022, from <https://www.fluidpharma.com/>
18. Galande, A. D., Khurana, N. A., & Mutalik, S. (2020). Pediatric dosage forms-challenges and recent developments: A critical review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 10(7), 155–166. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2020.10718>
19. Gandhi, S. v., Rodriguez, W., Khan, M., & Polli, J. E. (2014). Considerations for a pediatric Biopharmaceutics Classification System (BCS): Application to five drugs. *AAPS PharmSciTech*, 15(3), 601–611. <https://doi.org/10.1208/s12249-014-0084-0>
20. Geert, W. ‘T J. et al. (2000). Unapproved and Off-label use of drugs. *The New England Journal of Medicine*, 343(15), 1118–1125.
21. Gerrard, S. E., Walsh, J., Bowers, N., Salunke, S., & Hershenson, S. (2019). Innovations in pediatric drug formulations and administration technologies for low resource settings. *Pharmaceutics*, 11(10), 1–11. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11100518>
22. Glatt. (n.d.). *MicroPX™-Technology*. Retrieved November 12, 2022, from <https://www.glatt.com/en/products/fluidized-bed-systems/micropxtm-technology/>
23. Gudeman, J., Jozwiakowski, M., Chollet, J., & Randell, M. (2013). Potential risks of pharmacy compounding. *Drugs in R and D*, 13(1), 1–8. <https://doi.org/10.1007/s40268-013-0005-9>
24. Ivanovska, V. (2004). *Priority medicines for children* (Vol. 1).
25. Ivanovska, V. (2017). *Priority medicines for children. Exploring age-appropriate medicines and antibiotic use in children* (Vol. 1).
26. Jain, D., Raturi, R., Jain, V., Bansal, P., & Singh, R. (2011). Recent technologies in pulsatile drug delivery systems. In *Biomatter* (Vol. 1, Issue 1, pp. 57–65). <https://doi.org/10.4161/biom.1.1.17717>
27. Januskaite, P., Xu, X., Ranmal, S. R., Gaisford, S., Basit, A. W., Tuleu, C., & Goyanes, A. (2020). I spy with my little eye: A paediatric visual preferences survey of 3d printed tablets. *Pharmaceutics*, 12(11), 1–16. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12111100>
28. Joseph, P. D., Craig, J. C., & Caldwell, P. H. Y. (2015). Clinical trials in children. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 79(3), 357–369. <https://doi.org/10.1111/bcp.12305>
29. Kadry, H., Wadnap, S., Xu, C., & Ahsan, F. (2019). Digital light processing (DLP) 3D-printing technology and photoreactive polymers in fabrication of modified-release tablets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 135, 60–67. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.05.008>

30. Kristiawan, R. B., Imaduddin, F., Ariawan, D., Ubaidillah, & Arifin, Z. (2021). A review on the fused deposition modeling (FDM) 3D printing: Filament processing, materials, and printing parameters. In *Open Engineering* (Vol. 11, Issue 1, pp. 639–649). De Gruyter Open Ltd. <https://doi.org/10.1515/eng-2021-0063>
31. Lamichhane, S., Bashyal, S., Keum, T., Noh, G., Seo, J. E., Bastola, R., Choi, J., Sohn, D. H., & Lee, S. (2019). Complex formulations, simple techniques: Can 3D printing technology be the Midas touch in pharmaceutical industry? In *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* (Vol. 14, Issue 5, pp. 465–479). Shenyang Pharmaceutical University. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2018.11.008>
32. Linda, Y. (2007). *Pediatric research community unveils new paradigm*. http://www.medibottle.com/mbpr3_11_07.pdf
33. Lopez, F. L., Ernest, T. B., Tuleu, C., & Gul, M. O. (2015). Formulation approaches to pediatric oral drug delivery: Benefits and limitations of current platforms. In *Expert Opinion on Drug Delivery* (Vol. 12, Issue 11, pp. 1727–1740). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1517/17425247.2015.1060218>
34. Losan Pharma. (n.d.). *Vismon® Technology*. Retrieved November 12, 2022, from <https://www.losan-pharma.de/manufacturing-services/stick-packs/pellets/>
35. Maldonado S., & Schaufelberger D. (2011). Pediatric Formulations American Pharmaceutical Review - The Review of American Pharmaceutical Business & Technology. *American Pharmaceutical Review*, 134(2). <https://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/37186-Pediatric-Formulations/>
36. Marto, J., Mestre, A. S., Avançada, F., & Almeida, A. J. (2011). Formas sólidas alternativas para administração oral em pediatria. *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*, 3, 154–164.
37. Maunsell, R., & Avelino, M. (2021). Swallowing disorders and dysphagia in children. *Residência Pediátrica*, 11(3). <https://doi.org/10.25060/residpediatr-2021.v11n3-353>
38. Menditto, E., Orlando, V., de Rosa, G., Minghetti, P., Musazzi, U. M., Cahir, C., Kurczewska-Michalak, M., Kardas, P., Costa, E., Lobo, J. M. S., & Almeida, I. F. (2020). Patient centric pharmaceutical drug product design: the impact on medication adherence. In *Pharmaceutics* (Vol. 12, Issue 1, pp. 1–23). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12010044>
39. Nal Pharma. (n.d.). *Bio-FX® Technology*. Retrieved November 12, 2022, from <http://www.nalpharma.com/technology.php?id=3&lang=en>
40. Neville, K. A., Frattarelli, D. A. C., Galinkin, J. L., Green, T. P., Johnson, T. D., Paul, I. M., & van den Anker, J. N. (2014). Off-label use of drugs in children. *Pediatrics*, 133(3), 563–567. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-4060>
41. Nunn, T., & Williams, J. (2005). Formulation of medicines for children. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 59(6), 674–676. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02410.x>

42. Organização Mundial de Saúde. (2012a). Development of paediatric medicines: points to consider in formulation. *Technical Reports No. 970*, 46(970), 197–225. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Annex5TRS-970.pdf?ua=1
43. Organização Mundial de Saúde. (2012b). *Development of paediatric medicines: points to consider in formulation*.
44. Pandey, P., & Dahiya, M. (2016). Oral Disintegrating Tablets: A Review. *International Journal of Pharma Research & Review*, 5(1), 50–62.
45. Patil, P. B., More, V. N., & Tour, N. S. (2015). Recent Trends in Orodispersible Tablets-An Overview of Formulation Technology and Future Prospects. *International Journal of Pharma Sciences and Research*, 6(7), 1056–1066.
46. Pinto, S., & Barbosa, C. (2008). Medicamentos Manipulados em Pediatria - Estado Actual e Perspectivas Futuras. *Arquivos de Medicina*, 22(2/3), 75–84.
47. Purohit, V. S. (2012). Biopharmaceutic planning in pediatric drug development. *AAPS Journal*, 14(3), 519–522. <https://doi.org/10.1208/s12248-012-9364-3>
48. Rada, S. K., & Kumari, A. (2019). Fast dissolving tablets: waterless patient compliance dosage forms. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 9(1), 303–317. <https://doi.org/10.22270/jddt.v9i1.2292>
49. Ramos Pezzini, B., Antônio, M., Silva, S., Gomes Ferraz, H., & Pezzini, B. R. (2007). Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 43.
50. Reddy, L. H., Bijaya, G., & Rajneesh. (2002). Fast dissolving drug delivery systems. *Indian J. Pharma*, 64(4), 331–336.
51. Reis, E. C., Roth, E. K., Syphan, J. L., Tarbell, S. E., & Holubkov, R. (2003). Effective Pain Reduction for Multiple Immunization Injections in Young Infants. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 157(11), 1115–1120. <https://doi.org/10.1001/archpedi.157.11.1115>
52. Rycerz, K., Stepien, K. A., Czapiewska, M., Arafat, B. T., Habashy, R., Isreb, A., Peak, M., & Alhnan, M. A. (2019). Embedded 3D printing of novel bespoke soft dosage form concept for pediatrics. *Pharmaceutics*, 11(12), 1–15. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11120630>
53. Saavedra S, I., Quiñones S, L., Saavedra B, M., Sasso A, J., León T, J., & Roco A, A. (2008). Farmacocinética de medicamentos de uso pediátrico, visión actual. *Revista Chilena de Pediatría*, 79(3), 249–258. <https://doi.org/10.4067/s0370-41062008000300002>
54. SPI Pharma. (n.d.). *Pharmaburst® Technology*. Retrieved November 12, 2022, from <https://www.spipharma.com/en/products/drug-delivery-systems/pharmaburst-500/>
55. Supriya, S., Ashwini, D., Tejal, B., & Chaitali Surve. (2012). Technologies in Pulsatile Drug Delivery System. *International Journal of Advances in Pharmacy, Biology and Chemistry*, 1(4). www.ijapbc.com

56. Trofimiuk, M., Wasilewska, K., & Winnicka, K. (2019). How to modify drug release in paediatric dosage forms? Novel technologies and modern approaches with regard to children's population. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(13). <https://doi.org/10.3390/ijms20133200>
57. Convenção sobre os Direitos da Criança - Adoptada pela Assembleia Geral das Nações Unidas em 20 de Novembro de 1989 e ratificada por Portugal em 21 de Setembro de 1990, Unicef 1 (1989). https://www.unicef.pt/docs/pdf_publicacoes/convencao_direitos_crianca2004.pdf
58. van den Anker, J., Reed, M. D., Allegaert, K., & Kearns, G. L. (2018). Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Journal of Clinical Pharmacology*, 58(1), 10–25. <https://doi.org/10.1002/jcph.1284>
59. van Riet-Nales, D. A., Kozarewicz, P., Aylward, B., de Vries, R., Egberts, T. C. G., Rademaker, C. M. A., & Schobben, A. F. A. M. (2017a). Paediatric Drug Development and Formulation Design—a European Perspective. *AAPS PharmSciTech*, 18(2), 241–249. <https://doi.org/10.1208/s12249-016-0558-3>
60. van Riet-Nales, D. A., Kozarewicz, P., Aylward, B., de Vries, R., Egberts, T. C. G., Rademaker, C. M. A., & Schobben, A. F. A. M. (2017b). Paediatric Drug Development and Formulation Design—a European Perspective. *AAPS PharmSciTech*, 18(2), 241–249. <https://doi.org/10.1208/s12249-016-0558-3>
61. Visser, J. C., Woerdenbag, H. J., Hanff, L. M., & Frijlink, H. W. (2017). Personalized Medicine in Pediatrics: The Clinical Potential of Orodispersible Films. In *AAPS PharmSciTech* (Vol. 18, Issue 2, pp. 267–272). Springer New York LLC. <https://doi.org/10.1208/s12249-016-0515-1>
62. Walsh, J., Bickmann, D., Breikreutz, J., & Chariot-Goulet, M. (2011). Delivery devices for the administration of paediatric formulations: Overview of current practice, challenges and recent developments. *International Journal of Pharmaceutics*, 415(1–2), 221–231. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.05.048>
63. World Health Organization. (2007). *Promoting safety of medicines for children* (Vol. 1). World Health Organization.
64. World Health Organization. (2020). *Innovative Delivery Systems for Technology Landscape* (word Heal, Ed.; Vol. 1). <http://apps.who.int/bookorders>.
65. Zajicek, A., Fossler, M. J., Barrett, J. S., Worthington, J. H., Ternik, R., Charkoftaki, G., Lum, S., Breikreutz, J., Baltezor, M., Macheras, P., Khan, M., Agharkar, S., & MacLaren, D. D. (2013). A report from the pediatric formulations task force: Perspectives on the state of child-friendly oral dosage forms. *AAPS Journal*, 15(4), 1072–1081. <https://doi.org/10.1208/s12248-013-9511-5>
66. Zerbini, A. P. N. A., & Ferraz, ; (2011). Sistemas multiparticulados: minicomprimidos. *Revista Ciências Farmacêutica Básica Aplicada*, 32(2), 149–158.

