



Estudo de estabilidade de uma suspensão oral de bosentano para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar em pediatria

Teresa Manuela Carneiro Barroso

**Dissertação do 2º Ciclo de Estudos Conducente ao Grau de
Mestre em Tecnologia Farmacêutica**

Orientador: Professor Doutor Francisco Otero Espinar
Coorientador: Professor Doutor Paulo Jorge Cardoso da Costa

Outubro, 2019

Declarações

É autorizada a reprodução integral desta dissertação/tese apenas para efeitos de investigação, mediante declaração escrita do interessado, que a tal se compromete.

.

Agradecimentos

Terminando mais uma etapa da minha formação académica, gostaria de agradecer a todos aqueles que me apoiaram e que de alguma forma me marcaram.

Os meus primeiros e mais sinceros agradecimentos são para o Professor Doutor Francisco Otero Espinar e Professor Doutor Paulo Costa pela valiosa e dedicada ajuda na realização da presente dissertação.

A todo o departamento de Tecnologia Farmacêutica da USC pelo seu amável acolhimento e, especialmente, ao Xurxo García Otero pela sua disponibilidade, amabilidade e ajuda sempre.

Um especial agradecimento também aos Serviços de Gestão Académica e Expediente da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, especialmente à Dr^a. Andrea Gouveia por toda a ajuda prestada sempre que necessário. Ao departamento de Tecnologia Farmacêutica da FFUP e, em especial, ao Professor Doutor Paulo Jorge Costa, à Professora Doutora Helena Amaral e ao Mestre João Costa Campos, um especial obrigada pela ajuda e apoio constante e imprescindível nos momentos mais difíceis. Um forte obrigada também às estudantes Marina Figueiredo e Rita Gomes pela enorme ajuda prestada.

A todos os colegas do Mestrado, especialmente à Carmo e ao Rubén, pela força, apoio e espírito de entreajuda. Foi realmente um prazer coincidir convosco.

A ti Rubén, um muito obrigada também pela ajuda, apoio, conforto, paciência, carinho e tranquilidade que sempre me transmites. Obrigada por nunca me deixares desistir. És e serás sempre um exemplo a seguir.

Aos meus amigos, especialmente Anita e Catuxa, obrigada por me aguentarem nestes dois anos tão difíceis e por saberem aproveitar ao máximo os poucos momentos juntas. Obrigada por acreditarem em mim!

Um especial obrigada também a toda a minha família, especialmente à minha mãe, Tiago, André, Lita, Raul, Tigre e Diño, por confiarem sempre em mim, pelo apoio diário, compreensão e carinho. Esteban, Cris, Martín e Adri, obrigada pela paciência e por saberem compreender a minha ausência.

A todos, o meu muito obrigada. Foi um percurso maravilhoso e sem vocês, nada disto seria possível.

Resumo

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma patologia que afeta tanto doentes adultos como pediátricos.

Um doente pediátrico não se pode comparar com um adulto em ponto pequeno, pois apresenta diferenças significativas em relação à sua farmacocinética e farmacodinâmica.

Sendo a pediatria uma área órfã em medicamentos específicos, existem casos em que é necessário recorrer à elaboração de formulações magistrais para o tratamento destes doentes.

Confirmou-se que diversas especialidades farmacêuticas comercializadas e autorizadas como tratamento da HAP não estão aprovadas em pediatria, exigindo a elaboração e a utilização de preparações magistrais como alternativa terapêutica.

Este trabalho descreve um método racional de caracterização da estabilidade de uma suspensão oral de bosentano utilizada em pediatria.

Devido às características de solubilidade do fármaco existe a necessidade de preparação de uma suspensão.

Palavras-chave: hipertensão arterial pulmonar, pediatria, medicamentos manipulados, fórmula magistral, suspensão oral, bosentano, estudo de estabilidade, HPLC.

Abstract

Pulmonary arterial hypertension is a condition that affects both adult and pediatric patients

A pediatric patient cannot compare with a small adult because it presents significant differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics.

Since pediatrics is an orphan area in specific medications, there are cases in which it is necessary to resort to the elaboration of compounding formulations for the treatment of these patients.

It has been confirmed that several pharmaceutical specialties marketed and authorized for treatment of PAH are not approved in pediatrics, requiring the preparation and use of compounding formulations as a therapeutic alternative.

This paper describes a rational method for characterizing the stability of an oral suspension of bosentan used in pediatrics.

Due to the solubility characteristics of the drug, there is a need for preparation of a suspension.

Key words: pulmonary arterial hypertension, pediatric, compounding drugs, oral suspension, bosentan, study of stability, HPLC.

Índice

1	MOTIVAÇÃO E OBJETIVOS	1
2	INTRODUÇÃO	2
2.1	SITUAÇÃO ATUAL DOS MEDICAMENTOS EM PEDIATRIA	2
2.2	A IMPORTÂNCIA DA FORMULAÇÃO MAGISTRAL EM PEDIATRIA	4
2.3	SITUAÇÃO LEGAL DOS MEDICAMENTOS MANIPULADOS EM PORTUGAL	6
2.4	FARMACOLOGIA CLÍNICA PEDIÁTRICA	8
2.4.1	<i>Diferenças farmacocinéticas.....</i>	<i>11</i>
2.4.1.1	Absorção	11
2.4.1.2	Distribuição	14
2.4.1.3	Metabolismo	15
2.4.1.4	Excreção.....	16
2.4.2	<i>Diferenças farmacodinâmicas</i>	<i>17</i>
2.5	ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS EM PEDIATRIA	17
2.5.1	<i>Via oral.....</i>	<i>18</i>
2.5.2	<i>Via cutânea</i>	<i>20</i>
2.6	HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR.....	21
2.6.1	<i>Epidemiologia.....</i>	<i>23</i>
2.6.2	<i>Diagnóstico</i>	<i>24</i>
2.6.3	<i>Tratamento.....</i>	<i>25</i>
2.6.3.1	Medidas gerais e de suporte	25
2.6.3.2	Tratamento específico	27
2.6.4	<i>Formulações magistrais</i>	<i>32</i>
2.6.4.1	Suspensão oral de sildenafil 2,5 mg/ml (11,86,90–95)	33
2.6.4.2	Suspensão oral de bosentano 6,25 mg/ml (35,86,94,97–101)	35
2.7	ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS MANIPULADOS.....	36
2.7.1	<i>Aspetos fundamentais para a formulação e estabilidade de uma suspensão</i>	<i>37</i>
2.7.2	<i>Caracterização de suspensões</i>	<i>39</i>
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	40
3.1	MATERIAIS.....	40
3.1.1	<i>Substância ativa.....</i>	<i>40</i>
3.1.2	<i>Excipientes.....</i>	<i>40</i>
3.1.3	<i>Material de acondicionamento.....</i>	<i>41</i>

3.1.4	<i>Equipamentos utilizados</i>	42
3.2	MÉTODOS.....	43
3.2.1	<i>Tamanho das partículas</i>	43
3.2.2	<i>Reologia</i>	44
3.2.2.1	Seleção do veículo.....	46
3.2.2.1.1	Viscosidade em função da razão de corte.....	48
3.2.2.1.2	Grau de tixotropia	48
3.2.2.2	Caracterização do veículo escolhido.....	50
3.2.2.2.1	Varrimento de amplitudes	50
3.2.2.2.2	Varrimento de frequências	51
3.2.2.2.3	Efeito da temperatura	52
3.2.3	<i>Preparação dos veículos</i>	52
3.2.3.1	Método de preparação do veículo SUSY®.....	52
3.2.3.2	Método de preparação do veículo SYRSPEND® SF	53
3.2.3.3	Método de preparação do veículo B9	53
3.2.3.4	Método de preparação do veículo T.....	54
3.2.4	<i>Método de preparação da suspensão</i>	55
3.2.5	<i>Caracterização da suspensão</i>	57
3.2.5.1	Características organoléticas.....	58
3.2.5.2	Avaliação do pH.....	58
3.2.5.3	Doseamento	58
3.2.5.3.1	Cromatografia líquida.....	58
3.2.5.3.2	Espectrofotometria UV-Vis.....	61
3.2.5.4	Comportamento reológico da suspensão.....	64
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	65
4.1	TAMANHO DAS PARTÍCULAS	65
4.2	ESTUDO PRELIMINAR DE SELEÇÃO DO VEÍCULO	66
4.2.1	<i>Viscosidade em função da razão de corte</i>	66
4.2.2	<i>Grau de tixotropia</i>	68
4.2.3	<i>Caracterização do veículo escolhido</i>	69
4.2.3.1	Varrimento de amplitudes	69
4.2.3.2	Varrimento de frequências	70
4.2.3.3	Efeito da temperatura	71
4.3	CARACTERIZAÇÃO DA SUSPENSÃO	73
4.3.1	<i>Características organolépticas</i>	73
4.3.2	<i>Avaliação do pH</i>	74

4.3.3	<i>Tamanho das partículas</i>	75
4.3.4	<i>Doseamento</i>	75
4.3.4.1	HPLC	75
4.3.4.2	Espectofotometria UV-Vís	77
4.3.5	<i>Reologia</i>	78
4.3.5.1	Viscosidade em função do tempo	78
5	CONCLUSÃO E PERSPETIVAS FUTURAS	80
6	ANEXOS	82
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	103

Índice de figuras

Figura 1 - Hipótese fundamental da farmacologia: existência de uma relação entre o efeito benéfico ou tóxico de um fármaco e a sua concentração, separada em componentes farmacocinéticos e farmacodinâmicos (43).	10
Figura 2 - Distribuição dos fluidos corporais relacionados com a idade (12).	15
Figura 3 - Sobrevivência média de doentes com HAP com base na etiologia (74).	24
Figura 4 - Aspeto do pó do bosentano mono-hidratado.	40
Figura 5 - Frasco de vidro âmbar com conta-gotas de 10 ml e frasco vidro âmbar de 100 ml.	42
Figura 6 – Mastersizer 3000 – Hydro EV.	44
Figura 7 – Comportamentos reológicos dos fluidos.	45
Figura 8 – Interações intermoleculares dos componentes nos materiais pseudoplásticos.	46
Figura 9 – Reómetro rotacional Malvern Kinexus lab +.	47
Figura 10 - Tipos de testes de avaliação do comportamento reológico.	47
Figura 11 – Esquematização do ensaio de tixotropia em 3 etapas.	49
Figura 12 - Região de viscoelasticidade linear [111].	50
Figura 13 - SUSY®System; veículo Sumir® e veículo Symir®.	53
Figura 14 – Veículo Syrspend® SF.	53
Figura 15 – Cromatógrafo Agilent 1260 series HPLC-PAD System.	59
Figura 16 – Regressão linear da curva de calibração por HPLC.	60
Figura 17 – Espectrofotómetro Jasco V-650.	62
Figura 18 – Regressão linear da curva de calibração por espectrofotometria UV-Vis.	63
Figura 19 - Análise da linearidade: a) gráfico dos resíduos; b) teste de Rikilt.	64
Figura 20 – a) Distribuição do tamanho das partículas (densidade de volume vs. classes) do fármaco; b) Tamanho das partículas do bosentano matéria-prima e após a incorporação no veículo T (parte inferior dos retângulos representa o Dv10, a linha no centro representa o Dv50 e no topo do retângulo representa o Dv90).	65
Figura 21 – Gráfico comparativo da viscosidade versus razão de corte de todos os veículos estudados.	66
Figura 22 – a) e b) Amostra sendo adicionada sobre o prato inferior, c) Compressão da amostra pelo prato superior.	67
Figura 23 – Gráfico comparativo da viscosidade versus razão de corte dos componentes do veículo escolhido.	68
Figura 24 – Gráfico da análise de tixotropia do veículo T.	69

Figura 25 – Determinação do LVER.	70
Figura 26 - Gráfico do módulo complexo e da viscosidade complexa versus frequência para o veículo escolhido.	70
Figura 27 - Gráfico do módulo viscoso (G''), módulo elástico (G') e do ângulo de fase versus frequência para o veículo escolhido.	71
Figura 28 - Módulo complexo e viscosidade complexa versus temperatura.	72
Figura 29 - Viscosidade complexa versus temperatura com repetição da análise após alguns minutos.	72
Figura 30 - Gráfico do módulo viscoso (G''), módulo elástico (G') e do ângulo de fase versus temperatura para o veículo escolhido.	73
Figura 31 – Aspeto da suspensão 2 após 30 dias.	74
Figura 32 – Variação do pH da suspensão ao longo do ensaio de estabilidade nas 3 condições de conservação.	74
Figura 33 – Tamanho das partículas ao longo do tempo (Dv_{10} , Dv_{50} e o Dv_{90}).	75
Figura 34 – Variação do teor de bosentano mono-hidratado na suspensão durante o estudo de estabilidade nas 3 condições de conservação.	76
Figura 35 – Cromatograma para o bosentano mono-hidratado.	77
Figura 36 – Variação do teor de bosentano mono-hidratado na suspensão 2 durante o estudo de estabilidade conservado em frigorífico.	78
Figura 37 - Gráfico da razão de corte versus viscosidade do veículo T e da suspensão ao longo do tempo.	79
Figura 38 - Viscosidade da suspensão ao longo do tempo para algumas razões de corte definidas (1, 10 e 100 s^{-1}).	79

Índice de tabelas

Tabela I - Definições e idades das diferentes subpopulações pediátricas (adaptado de ICH E11 – CPMP/ICH/2711/99).	9
Tabela II – Fatores fisiológicos dependentes da idade que influenciam a absorção gastrointestinal e a farmacocinética em relação aos níveis da população adulta (Adaptado de (53)).....	12
Tabela III – Vias de administração, disponibilidade e características gerais (43).	13
Tabela IV - Probabilidade ecocardiográfica de hipertensão pulmonar em pacientes sintomáticos com suspeita de hipertensão pulmonar (65).....	25
Tabela V - Estrutura química e molecular da varfarina, ácido acetilsalicílico e dipiramidol.	27
Tabela VI- Estrutura química e molecular da nifedipina, diltiazem e amlodipina.	29
Tabela VII - Estrutura química e molecular do bosentano.....	29
Tabela VIII - Estrutura química e molecular do sildenafilo.....	30
Tabela IX - Estrutura química e molecular de epoprostenol, iloprost e treprostinil.	31
Tabela X - Recomendações para eficácia de monoterapia medicamentosa para hipertensão arterial pulmonar (grupo 1) de acordo com a classe funcional da OMS. A sequência é por grupo farmacológico, por classificação e por ordem alfabética (65)..	32
Tabela XI - Composição da formulação de sildenafilo 2,5 mg/ml e propriedades das matérias-primas utilizadas (90,92–94).	34
Tabela XII - Outras formas de prescrição da suspensão oral de sildenafilo 2,5 mg/ml (90,91,96).	34
Tabela XIII – Composição da formulação de bosentano 6,25 mg/ml e propriedades das matérias-primas utilizadas (94,97–101).	35
Tabela XIV - Matérias-primas utilizadas e respectivos lotes.	41
Tabela XV – Equipamento utilizado.	42
Tabela XVI – Condições do ensaio de análise do tamanho das partículas.	43
Tabela XVII - Condições do ensaio de viscosidade em função da razão de corte.....	48
Tabela XVIII - Condições do ensaio de análise do grau de tixotropia.....	50
Tabela XIX – Condições do ensaio para ensaio de varrimento de amplitudes.	51
Tabela XX - Condições do ensaio para varrimento de frequências.	51
Tabela XXI - Condições do ensaio do efeito da temperatura.	52
Tabela XXII - Composição do veículo T.....	54
Tabela XXIII - Composição do xarope comum do FGP.....	54

Tabela XXIV - Composição da suspensão oral de bosentano.....	57
Tabela XXV - Soluções padrão utilizadas para a curva de calibração do bosentano mono-hidrato; suspensão 1.....	60
Tabela XXVI - Soluções padrão utilizadas para a curva de calibração do bosentano mono-hidrato; suspensão 2.....	63

Lista de abreviaturas

ABS	Absorvência
ADME	Absorção, distribuição, metabolismo e excreção
AHA	American Heart Association
AIM	Autorização de introdução no mercado
APAH	Hipertensão arterial pulmonar associada
ATS	American Thoracic Society
CE	Comissão Europeia
CHD	Doença cardiopática congénita
Cp	Concentração plasmática
CTEPH	HAP tromboembólica crónica
CV	Coeficiente de variação ou desvio padrão relativo
DP	Desvio padrão
EGC	Eletrocardiograma
EGCs	Estimuladores da guanilato ciclase solúvel
EMA	European Medicines Agency
ERAs	Antagonistas recetores endotelina
ERS	European Respiratory Society
ES	Esclerose sistémica
ETT	Ecografia transtorácica
EXC	Excipiente
FDA	Food and Drug Administration
FFUP	Faculdade Farmácia Universidade do Porto
FGP	Formulário Galénico Português
FI	Folheto informativo
FM	Fórmula magistral
FPAH	Hipertensão arterial pulmonar hereditária
HAP	Hipertensão arterial pulmonar
HIV	Vírus imunodeficiência humana
HPLC	Cromatografia líquida de alta resolução
HPP	Hipertensão arterial persistente
HR	Humedad relativa
HUVR	Hospital Universitário Virgen del Rocío
i.v.	intravenoso

ICH	The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IPDE₅	Inibidores da fosfodiesterase tipo 5
IPAH	Hipertensão arterial pulmonar idiopática
LVER	Limite de região viscoelástica linear
O/W	<i>oil in water</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAPm	Pressão arterial pulmonar média
PCH	Hemangiomatose capilar
pH	Escala de medida da acidez ou alcalinidade de uma solução
Ph Eur	Farmacopeia Europeia
PIP	Plano de investigação pediátrico
PO	Preparado oficial
PVOD	Doença venoclusiva pulmonar
RA	Artrite reumatoide
RHC	Cateterismo cardíaco direito
RVP	Resistência vascular pulmonar
SA	Substância ativa
SLE	Lupus eritematoso sistémico
SNC	Sistema Nervoso Central
TFG	Taxa de filtração glomerular
UE	União Europeia
USC	Universidade de Santiago de Compostela
UV-Vis	Ultravioleta - visível
VIH	Vírus da imunodeficiência humana
Vd	Volume de distribuição
VRT	Velocidade de regurgitação tricúspide
W/O	<i>water in oil</i>
WIS	<i>water in silicon</i>

1 Motivação e objetivos

A importância deste projeto de investigação, fruto da colaboração entre a Universidade de Santiago de Compostela (USC), o Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilha (HUVR) e a Acofarma Distribución S.A. (empresa distribuidora de produtos químicos em Espanha e Portugal), reside em que as doses das especialidades farmacêuticas comercializadas e autorizadas de bosentano, fármaco utilizado no tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP) em pediatria, não estão aprovadas para este grupo de doentes, nem se apresentam em formulações adequadas para os mesmos, sendo necessária a elaboração e utilização de preparações magistrais como alternativa terapêutica.

Identificado o problema, o objetivo principal deste trabalho é o estudo da estabilidade de uma formulação líquida oral de bosentano, reproduzível tanto em farmácia comunitária como em serviços de farmácia hospitalar, para o tratamento da HAP em pediatria, que permita satisfazer as necessidades terapêuticas não resolvidas pelo arsenal terapêutico de medicamentos atualmente comercializados, assegurando a sua eficácia terapêutica.

Foi estudada a adequação da formulação em questão para a sua realização e, uma vez aceite, procedemos à elaboração da mesma, concluindo o projeto com o estudo de estabilidade.

2 Introdução

2.1 Situação atual dos medicamentos em pediatria

Existe uma enorme quantidade de patologias que afetam a vida de recém-nascidos, bebês e crianças, e que necessitam de tratamento farmacológico apropriado. Para que a farmacoterapia pediátrica seja segura e eficaz é importante desenvolver medicamentos adequados à idade e à fase de desenvolvimento destes doentes (1–6).

A eleição de um medicamento para os doentes pediátricos é, por si só, um grande desafio por diversas razões: as características da infância são o primeiro obstáculo encontrado, já que são muito diferentes às características de um adulto e por isso, necessitam uma terapêutica adequada e, para além disso, são escassos os medicamentos comercializados e autorizados especificamente para estes doentes, ou que não se apresentam em formulações adequadas aos mesmos, sendo uma realidade a utilização *off-label* de medicamentos (uso clínico de medicamentos em condições e indicações distintas às autorizadas na autorização de introdução no mercado (AIM), mas com suficiente aval científico e eficácia e segurança comprovadas). São muitos os dados que confirmam esta situação:

- de acordo com a OMS (Organização Mundial da Saúde), nos países desenvolvidos, mais de metade das crianças recebem medicamentos com dosagens desapropriadas e estudadas para adultos, pois 70% dos medicamentos comercializados não incluem suficientes dados pediátricos e portanto não estão autorizados para a utilização dos mesmos (2,7,8).
- a European Network for Drug Investigation of Children, confirma que, a 2/3 da população pediátrica, são administrados medicamentos que não apresentam indicações específicas para uso pediátrico (5,9).
- a Comissão Europeia (CE) afirma que entre 50% e 90% dos medicamentos habitualmente administrados em crianças não foram testados nem autorizados para serem usados em pediatria; o mesmo acontece nos Estados Unidos da América (5,10).

Esta insuficiência de estudos e dados pediátricos deve-se ao facto de que, por variados motivos éticos, a investigação e consequente desenvolvimento de novos fármacos neste grupo de doentes é problemática, acompanhado dos problemas

económicos e pouco rentáveis que supõe o mercado farmacológico pediátrico para a indústria farmacêutica. No entanto, a investigação nesta área tem sido alvo de iniciativas regulamentares por parte de diferentes organismos quer nos Estados Unidos quer na União Europeia (UE), que visam melhorar a saúde pediátrica, incentivando a investigação e promovendo estudos sobre eficácia e segurança de medicamentos utilizados para este grupo de pacientes (3,5,11,12).

Neste contexto, em 2001, nos Estados Unidos, Japão e Europa foi aprovada uma norma orientadora relativa a ensaios clínicos em crianças, “CPMP/ICH/2711/99 – ICH Topic E 11 – *Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population*”, documento que alerta sobre a necessidade de medicamentos especificamente dirigidos e adequados à população pediátrica, debatendo-se a condução de ensaios clínicos neste grupo de doentes, tornando-se uma diretriz europeia que atualmente se mantém em vigor. Anos mais tarde, o Regulamento Europeu nº 1901/2006 de 12 de Dezembro de 2006 entra em vigor e estabeleceu um sistema de obrigações, recompensas e incentivos, cujo objetivo principal era favorecer e facilitar o desenvolvimento e o acesso a medicamentos para uso pediátrico e incentivar a indústria farmacêutica a apresentarem um plano de investigação pediátrico de qualidade, cumprindo todos os requisitos éticos e sem submeter os doentes a estudos clínicos desnecessários, prolongando o tempo de patente desses produtos (13,14).

Ao longo dos anos outras medidas regulamentares em pediatria foram tomadas, mas, no entanto, pouco foi desenvolvido neste sentido; a maioria dos medicamentos utilizados na população pediátrica, tal como referido anteriormente, continuam a não ter AIM ou são utilizados *off-label*, existindo, portanto, uma necessidade de tratamento escolhendo como alternativa mais adequada a formulação magistral, que se adapta ao doente e à sua patologia, cujo principal objetivo é a obtenção de uma dosagem de administração segura, precisa e adequada, reduzindo os erros inerentes à medição e aumentando a adesão à terapêutica (2,3,6,15).

Durante a elaboração deste trabalho, confirmou-se que diversas especialidades farmacêuticas comercializadas e autorizadas como tratamento da HAP não estão aprovadas para pediatria, originando nos últimos anos um aumento da elaboração de preparações magistrais como alternativa terapêutica válida, sendo inúmeras as suas vantagens (11,16–21).

2.2 A importância da formulação magistral em pediatria

É realmente indiscutível que a industrialização dos medicamentos, iniciada no século XIX, e o desenvolvimento da indústria farmacêutica ampliaram as possibilidades de investigação e produção de medicamentos a uma escala enorme, embora tenham também causado um certo grau de “despersonalização” da terapêutica, exigindo que seja o doente a adaptar-se ao medicamento, com doses e formas farmacêuticas pré-determinadas, e não o medicamento às características específicas do doente (2,8,22). A abundância da oferta industrial de medicamentos e as exigências de qualidade na sua produção pareciam deixar de lado a formulação magistral de medicamentos como algo do passado, respeitável mas muito antiquado (2,3,8,23). No âmbito da pediatria, esta “despersonalização” da terapêutica é, sem dúvida, um grande inconveniente, porque este grupo de doentes exige uma total adaptação e individualização do tratamento às suas peculiaridades, exigindo também um ajuste de dosagem que não está somente ligado ao peso corporal, mas também às características fisiológicas da infância, que requerem considerações cuidadosas para poder alcançar os resultados terapêuticos desejados e a toxicidade mínima para o doente (3,22,23).

Foi no século XX que a formulação magistral voltou a ressurgir, unindo as técnicas modernas desenvolvidas pela indústria farmacêutica com uma personalização da prescrição, que sempre caracterizou esta “arte”, oferecendo uma maior diversidade de substâncias ativas, formas farmacêuticas e dosagens que a indústria não conseguia alcançar por motivos farmacoeconómicos. Trata-se de facto de um serviço que traz um valor extraordinário ao tratamento já que uma fórmula magistral foi pensada, prescrita e elaborada à medida de um doente determinado, destacando com transparência a direção na qual a terapêutica atual avança: individualização da terapêutica e medicamentos personalizados (8,24).

O desenvolvimento de uma formulação magistral exige o controlo da sua qualidade e estabilidade. Ao fazer parte integrante do arsenal terapêutico, as fórmulas magistrais estão submetidas às mesmas exigências de investigação, farmacovigilância, dispensação e prescrição que os restantes medicamentos (17–20,25). Hoje em dia, e fundamentado pelo Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril, que aprova as Boas Práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar, uma fórmula magistral é um medicamento elaborado com os mesmos critérios de segurança, eficácia e qualidades exigidos a todos os medicamentos industriais (24,26).

O farmacêutico é o único profissional com competências e preparado para desenvolver, adaptar, manipular e elaborar medicamentos. As contribuições que esta prática fornece são inúmeras e cada vez mais reconhecidas, das quais cabe destacar o ajuste de dosagem em função das necessidades concretas do doente, adaptação da forma farmacêutica, situações que envolvem medicamentos retirados do mercado, facilitação da administração e cumprimento de muitos tratamentos, personalização da prescrição, entre outros. No entanto, é dever do farmacêutico elaborador assegurar a qualidade da sua preparação e verificar a sua segurança, no que diz respeito às doses da(s) substância(s) ativa(s) e à existência de interações que possam pôr em causa a ação do medicamento ou a segurança do paciente (15,25,27–29).

Como referido anteriormente, a população pediátrica está praticamente órfã em quanto à disponibilidade de medicamentos especialmente formulados para eles, e uma percentagem elevada de medicamentos comercializados carecem de estudos específicos (1–3,8,15). No entanto, os doentes pediátricos têm direito aos medicamentos mais adequados ao seu perfil fisiopatológico, sejam eles medicamentos autorizados e comercializados, ou medicamentos manipulados, elaborados nos serviços de farmácia comunitária ou nos serviços farmacêuticos dos hospitais (30). Face ao exposto, foram publicados muitos estudos que avaliam a dimensão da utilização de formulações não adequadas aos doentes pediátricos e a necessidade urgente de preparação de formas farmacêuticas apropriadas aos mesmos; no entanto, sendo uma realidade o facto de não existir uma formulação ideal para os doentes pediátricos de todos os grupos de idade, foram recolhidas da *International Conference on Harmonization (ICH) Guidance for Industry: Clinical Investigation of Medicinal Products in Pediatric Population (CHMP/ICH/2711/99)*, algumas considerações a ter em conta no desenvolvimento destas formulações otimizando a eficácia das mesmas e reduzindo o risco de erros (13):

- menor frequência possível de dosagens;
- utilização da mesma forma galénica para todo um grupo etário;
- formulações com um mínimo impacto na qualidade de vida do doente;
- utilização da quantidade mínima de excipientes e não tóxicos;
- administração conveniente, fácil e reprodutível;
- facilmente preparável e com estabilidade;
- com viabilidade comercial e económica.

Com a utilização da formulação magistral podemos então preencher vazios terapêuticos, facilitar a individualização de tratamentos e permitir a administração de preparados pouco estáveis, graças à preparação extemporânea (3,15,25,27).

É importante destacar que o método de preparação de um medicamento manipulado deve estar referido e publicado numa farmacopeia, formulário ou fonte bibliográfica de referência, e, em caso contrário, deve ser garantido a sua qualidade em termos físicos, químicos e microbiológicos. A ficha de preparação do respetivo medicamento manipulado (ver exemplar em Anexo I) deve ser preenchida criteriosamente; no qual somente podem ser utilizadas matérias-primas inscritas na FP ou noutras farmacopeias previstas na lei. Para garantir a boa qualidade do medicamento manipulado elaborado deve proceder-se a todas as verificações necessárias e deve ser definido um prazo de utilização atribuído pela fonte bibliográfica consultada. Finalmente, no ato de dispensa do medicamento manipulado, o farmacêutico deve facultar ao doente um documento denominado folheto informativo (FI) com a informação completa, de modo a garantir a sua adesão à terapêutica e promover a correta utilização do mesmo, bem como o seu uso racional (3,4,30–33).

Como consequência de todos os seus benefícios, a formulação magistral de medicamentos ocupa um papel de grande importância e valor no campo terapêutico da população pediátrica, convertendo-se numa solução para a imensa problemática que supõe tratar este grupo de doentes, oferecendo e garantindo que cada doente pediátrico receba com exatidão e em cada momento, o tratamento que necessita (5,8,15,34–36).

2.3 Situação legal dos medicamentos manipulados em Portugal

A manipulação magistral de medicamentos deve obedecer a vários parâmetros de qualidade, segurança e eficácia que são determinados e recopilados pela legislação e Farmacopeias e Formulários de cada país. No capítulo 2 do Formulário Galénico Português (FGP) encontram-se algumas definições importantes no enquadramento deste trabalho, recolhidas da legislação portuguesa atual referente aos medicamentos manipulados (30,33):

Medicamento:

“toda a substância ou composição apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas das doenças e dos seus sintomas, do homem ou do

animal, com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou a restaurar, corrigir ou modificar as suas funções orgânicas.”

Medicamento manipulado:

“qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico.”

Fórmula magistral (FM):

“todo o medicamento preparado numa farmácia ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado.”

Preparado oficial (PO):

“qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais, de uma farmacopeia ou um formulário, numa farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensados diretamente aos doentes assistidos nessa farmácia ou serviço.”

Substância ativa:

“toda matéria de origem humana, animal, vegetal ou química, à qual se atribui uma atividade apropriada para constituir um medicamento.”

Excipiente:

“toda a matéria-prima que incluída nas formas farmacêuticas se junta às substâncias ativas ou suas associações para servir-lhes de veículo, possibilitar a sua preparação e a sua estabilidade, modificar as suas propriedades organolépticas ou determinar as propriedades físico-químicas do medicamento e a sua biodisponibilidade.”

Forma farmacêutica:

“estado final que as substâncias ativas apresentam depois de submetidas às operações farmacêuticas necessárias, a fim de facilitar a sua administração e obter o maior efeito terapêutico desejado.”

Matéria prima:

“toda a substância ativa, ou não, que se emprega na produção de um medicamento, quer permaneça inalterável quer se modifique ou desapareça no decurso do processo.”

Como foi mencionado anteriormente, os medicamentos manipulados, cuja preparação é da competência do farmacêutico, quer seja numa farmácia comunitária ou num serviço farmacêutico hospitalar, estão regulamentados por decreto próprio. De seguida serão enumerados vários documentos normativos que englobam a legislação específica dos medicamentos manipulados em Portugal (28,30,33):

- ✓ Decreto-Lei nº 90/2004: clarifica os conceitos de PO e FM, fabrico por terceiros para hospitais e faz referência à lista de medicamentos manipulados comparticipados.
- ✓ Decreto-Lei nº 95/2004: explica os intervenientes, a sua relação e responsabilidades, a preparação antecipada, as substâncias permitidas e as contra-ordenações.
- ✓ Portaria nº 594/2004: documento de boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar.
- ✓ Portaria nº 769/2004: aborda o cálculo do preço de venda ao público de medicamentos manipulados.
- ✓ Deliberação nº 1491/2004: explica os requisitos para autorização de preparação de medicamentos manipulados por terceiros para hospitais – pedido de autorização prévia.
- ✓ Deliberação nº 1497/2004: explica os requisitos dos fornecedores de matérias-primas.
- ✓ Deliberação nº 1498/2004: listagem de substâncias proibidas (substituída pela Deliberação nº 1985/2015 mas sem impacto na farmácia de oficina).
- ✓ Deliberação nº 1500/2004: listagem do equipamento mínimo obrigatório.
- ✓ Deliberação nº 1504/2004: listagem dos compêndios e farmacopeias reconhecidos.
- ✓ Despacho nº 18694/2010: lista de medicamentos manipulados comparticipados.

Tanto a FP como todos estes documentos servem de orientação e regulamentação na elaboração de medicamentos manipulados para qualquer farmacêutico que se dedique a esta «arte» em Portugal.

2.4 Farmacologia clínica pediátrica

A farmacologia pediátrica não pode ser considerada como uma adaptação da farmacologia de um doente adulto, com uma dosagem ajustada ao peso ou à superfície corporal, pois desde o ponto de vista farmacológico não podemos comparar uma criança a um adulto em miniatura (3,4,37–39). A população pediátrica destaca-se por ser muito heterogénea, e encontra-se dividida em subgrupos, dependendo da idade e onde cada um evidencia necessidades específicas; estes subgrupos são chamados de “subpopulações” (5,40).

De acordo com as diretrizes ICH E11 – CPMP/ICH/2711/99 (42) devido à complexidade e diferenças na anatomia, bioquímica e fisiologia no comportamento e maturidade do sistema nervoso central (SNC) e numerosos sistemas orgânicos dependentes da idade, destacam-se as seguintes subpopulações (Tabela I) (5,6,40–42):

Tabela I - Definições e idades das diferentes subpopulações pediátricas (adaptado de ICH E11 – CPMP/ICH/2711/99 (42)).

Subpopulação pediátrica	Idade
Recém-nascidos pré-termo	< 37 semanas de gestação
Recém-nascidos a termo	0 – 27 dias
Lactentes e bebês	28 dias – 23 meses
Crianças	2-11 anos
Adolescentes	12 – 18 anos

Relativamente aos dados da Tabela I, podemos verificar que as diferentes subpopulações pediátricas se distinguem e cada uma delas compreende diferentes intervalos de idades, dentro dos quais as necessidades farmacoterapêuticas são singulares e apresentam diferenças entre si (2,3,40–42). Estas diferenças farmacocinéticas (absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de fármacos) e farmacodinâmicas (relações dose-efeito) são muito importantes já que condicionam a eficácia/toxicidade dos fármacos administrados, e influenciam o comportamento dos mesmos no organismo (Figura 1) (3,4,37–39).

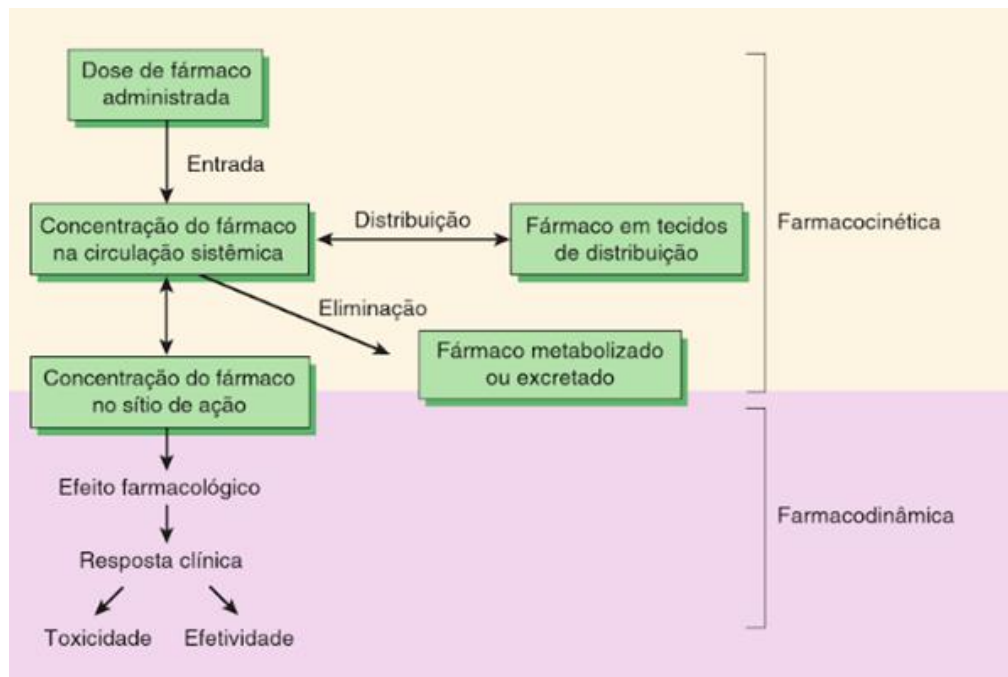


Figura 1 - Hipótese fundamental da farmacologia: existência de uma relação entre o efeito benéfico ou tóxico de um fármaco e a sua concentração, separada em componentes farmacocinéticos e farmacodinâmicos (43).

A heterogeneidade deste grupo de doentes e as diferentes classificações geram problemas com a universalização dos resultados, tornando-se elementar o estudo farmacocinético para compreender as implicações das mudanças fisiológicas que ocorrem e de que forma as mesmas influenciam a terapêutica (3,5,40). A população pediátrica é, sem dúvida, a faixa etária onde existem maiores riscos de erros de medicação, sendo os efeitos secundários provocados mais graves do que os provocados na população adulta (5,44). Como referido anteriormente, cada grupo de população pediátrica não é totalmente homogêneo, e as principais diferenças funcionais (dinâmicas) entre a população pediátrica e a adulta foi fruto de diversas publicações, que de forma resumida, confirmam que o sistema nervoso, pulmonar, esquelético e imune, entre outros, apresentam uma maturidade e desenvolvimento pós-natal importante (3,40,41,45,46).

Cabe destacar que os estudos clínicos farmacocinéticos e farmacodinâmicos na população pediátrica não começaram até à década de 1970, e foi a Lei de Modernização da FDA (FDAMA; 1997) e a Regra Pediátrica (1998) que impulsionaram a condução dos mesmos. Os resultados demonstraram a existência de muitas diferenças farmacocinéticas e algumas farmacodinâmicas entre a referida população, que serão explicadas de seguida (5,40,47,48).

2.4.1 Diferenças farmacocinéticas

A farmacocinética é o campo da farmacologia que estuda as transformações que o fármaco sofre no organismo, desde a sua absorção, passando pela distribuição e metabolismo, até à sua excreção (acrónimo ADME) (3,4,37,39,49).

Em relação à farmacocinética pediátrica, o fator que a caracteriza é a sua mutabilidade, ou seja, o processo de desenvolvimento de uma criança até à idade adulta, apesar de ser contínuo, sofre modificações em cada período de idade, não é uniforme, impedindo a comparação do metabolismo de um adolescente ou a absorção tóxica característica do recém-nascido com os mesmos processos numa criança. Assim mesmo, para obter uma terapêutica farmacológica efetiva, segura e racional, o ideal seria conhecer a farmacocinética pediátrica em cada momento e de cada etapa do desenvolvimento, entendendo que todos os parâmetros farmacocinéticos são alterados com a idade (3,4,37,50).

2.4.1.1 Absorção

A primeira fase corresponde à absorção. A absorção de um fármaco e a sua biodisponibilidade no organismo depende, em grande medida, da sua via de administração (3,13,37,49,50). Praticamente todos os fármacos são administrados por via extravascular, de forma que todas as alterações produzidas e fruto da maturidade produzidas nas superfícies de absorção (trato gastrointestinal, pele, árvore brônquica), podem influenciar a velocidade e biodisponibilidade dos mesmos (47,51,52).

- Absorção gastrointestinal: em pediatria, a via de administração de fármacos mais utilizada é a via oral, onde são absorvidos geralmente por difusão passiva através do trato gastrointestinal. A via oral está caracterizada pela sua comodidade, segurança e fácil aceitação pelo doente (3,13,37,49–51). Esta via de administração depende de vários fatores, tais como o pH intraluminal, esvaziamento gástrico e motilidade intestinal, velocidade de absorção, maturidade da mucosa intestinal, função biliar, da atividade das enzimas pancreáticas e β -glucuronidase e da colonização do intestino pela flora bacteriana (13,50,51). Todos estes fatores estão reduzidos nos recém-nascidos, e todos podem estar reduzidos ou aumentados em qualquer outra subpopulação pediátrica, ressaltando ainda mais a importância de adequar o medicamento pediátrico ao doente em questão (3,32,50,52). A Tabela II sumariza os fatores fisiológicos dependentes da idade que influenciam a absorção gastrointestinal e farmacocinética comparando com a influência dos mesmos na população adulta.

Cabe destacar que em pediatria os medicamentos apresentam-se maioritariamente em formas farmacêuticas líquidas, sob a forma de xaropes ou suspensões, devido à incapacidade de alguns destes doentes deglutir formas farmacêuticas sólidas (3,6).

Tabela II – Fatores fisiológicos dependentes da idade que influenciam a absorção gastrointestinal e a farmacocinética em relação aos níveis da população adulta (Adaptado de (53)).

Fatores fisiológicos	Recém-nascido pré termo	Recém-nascido a termo	Lactente
pH gástrico	1 – 3	> 5	~Adulto
Esvaziamento gástrico	Reduzido (variável)	Reduzido (variável)	Aumentado
Função biliar e pancreática	Muito imaturo	Imaturo	~Adulto
Atividade enzimática	Muito imatura	Imatura	Próximo do adulto

- Absorção retal: quando a via de administração oral não pode ser utilizada é frequente recorrer à via de administração retal (3,13,37,49,50). A área do reto é pequena mas bem vascularizada, sendo a absorção realizada pelas veias hemorroidais superiores, médias e inferiores (37,51,54). As diferenças farmacocinéticas são poucas em relação à via oral; os dados disponíveis indicam que utilizando uma formulação adequada (normalmente é preferível o uso de formas farmacêuticas líquidas já que apresentam melhor absorção), esta via pode ser tão eficaz como a via oral (3,50). A errada biodisponibilidade que pode originar a absorção retal, visto que não se consegue garantir a quantidade de fármaco que alcança a corrente sanguínea, e a presença de diarreias, que pode dificultar a administração, são algumas desvantagens do uso desta via em pediatria, no entanto possibilita uma menor metabolização hepática em relação à via oral (50).

- Absorção percutânea: a via cutânea ou subcutânea pode ser útil em pediatria, no entanto, em alguns casos, pode ser também bastante perigosa já que pode originar absorção sistémica e, conseqüente, toxicidade de muitos fármacos utilizados por via tópica (3,37). Esta absorção está diretamente relacionada com o grau de hidratação e inversamente relacionada com a espessura do estrato córneo (40,47,51).

- Absorção intramuscular: a via de administração intramuscular apresenta uma absorção errada à medida que a idade do doente seja menor. A dor associada à sua administração e diversos fatores de risco como a má perfusão tecidual, a possibilidade de sofrer necrose tecidual, e as consequentes contraturas musculares, fazem com que não seja muito utilizada para estes doentes (3,37,50). A via endovenosa está reservada para o meio hospitalar já que existe uma escassez de formas galénicas apropriadas e um grande risco de erros nas dosagens, entre outros riscos, tais como a isquemia digital no recém-nascido (3,37).

- Absorção pulmonar: útil para a administração de anestésicos gasosos e voláteis para efeito sistémico ou para efeitos locais a nível pulmonar. Esta via é cada vez mais utilizada em bebés e crianças. A absorção dos fármacos mediante esta via varia menos por parâmetros fisiológicos, no entanto depende muito da fiabilidade do dispositivo de administração e da técnica de inalação do doente ou do seu cuidador (3,37,50).

A Tabela III resume as diferentes características e biodisponibilidade de cada uma das vias de administração utilizadas em pediatria e explicadas anteriormente.

Tabela III – Vias de administração, disponibilidade e características gerais (43).

Via	Biodisponibilidade (%)	Características
Intravenosa (IV)	100 (por definição)	A de início mais rápido
Intramuscular (IM)	75 a $\leq$ 100	Grandes volumes frequentemente factíveis; pode ser dolorosa
Subcutânea (SC)	75 a $\leq$ 100	Volumes menores que IM; pode ser dolorosa
Oral (VO)	5 a $<$ 100	A mais conveniente; o efeito de primeira passagem pode ser importante
Retal (VR)	30 a $<$ 100	Efeito de primeira passagem menor do que a oral
Inalatória	5 a $<$ 100	Frequentemente de início muito rápido
Transdérmica	80 a $\leq$ 100	Geralmente de absorção muito lenta; usada por ausência de efeito de primeira passagem; duração de ação prolongada

2.4.1.2 Distribuição

Uma vez alcançada a circulação sanguínea, depois da sua absorção, o fármaco deve dirigir-se ao local de ação, seja de forma livre ou ligado a proteínas plasmáticas (50). Esta etapa de distribuição do fármaco pelo organismo do doente encontra-se alterada por diversos parâmetros: volume de distribuição (Vd), permeabilidade da membrana, composição corporal e ligação às proteínas plasmáticas (55).

O Vd é um parâmetro farmacocinético importante que permite estimar a quantidade total de fármaco que existe no organismo em relação com a sua concentração sanguínea, já que não se trata de nenhum volume real fisiológico. Uma estimativa aproximada do Vd, permite valorizar quais serão os compartimentos que o fármaco irá alcançar e orienta sobre a eficácia que se pode conseguir com a dose utilizada (3,37,39,49,50). A ligação do fármaco às proteínas encontra-se reduzida em recém-nascidos porque estes apresentam uma concentração total de proteínas inferior, e somente alcançam os valores adultos entre os 10 e 12 meses de idade. Por outro lado, as proteínas têm menor capacidade de ligação em recém-nascidos (3,13,37,39). Cabe também destacar o importante papel da bilirrubina que compete pelos mesmos substratos que o fármaco, podendo provocar um aumento de concentração livre do fármaco no sangue, ou pelo contrário, um aumento de bilirrubina livre que pode alcançar o sistema nervoso central e originar complicações para o doente (3,37).

Dado que a barreira hematoencefálica destes doentes é imatura, permite que os fármacos lipossolúveis a atravessem facilmente, originando possível risco de toxicidade e/ou depressão neurológica (3,37,49). Por último, é necessário ter em consideração a composição corporal destacando que a quantidade de água corporal sofre modificações ao longo do desenvolvimento do doente pediátrico (figura 2) (51,55).

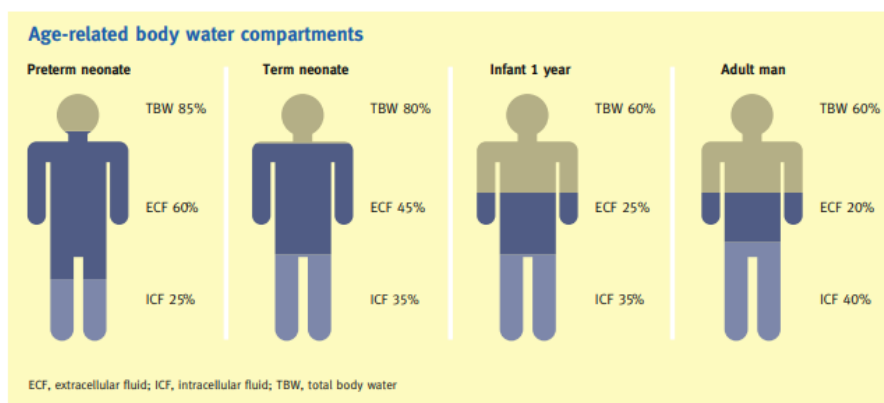


Figura 2 - Distribuição dos fluidos corporais relacionados com a idade (12).

2.4.1.3 Metabolismo

Para que os fármacos sejam eliminados do organismo têm de ser transformados em metabolitos, facilitando a sua eliminação pela bÍlis, rins ou pulmões. O fÍgado é, sem dúvida, o Órgão mais importante para o metabolismo dos fármacos e onde este processo ocorre, e constitui 5% do peso corporal ao nascer e 2% nos adultos (50,54). A depuração hepática depende de vários fatores, incluindo o fluxo sanguíneo, a atividade das enzimas hepáticas (metabolismo intrínseco), os sistemas de transporte e a ligação às proteínas plasmáticas (40,50,51,54). Assim mesmo, as maiores diferenças farmacocinéticas entre crianças e adultos serão encontradas nesta etapa de metabolismo ou biotransformação (3,37,49,54).

A atividade metabólica dos recém-nascidos é reduzida, não alcançando os valores de adulto até aos 2-3 anos de idade, e vai aumentando gradualmente com a idade em forma conjunta com as proteínas plasmáticas (3,37,49,50,54). Sendo o objetivo principal do metabolismo dos fármacos transformá-los em substâncias mais solúveis em água para facilitar a sua eliminação, os hepatÓcitos produzem metabolitos que geralmente são inativos e não tÓxicos, mas ocasionalmente podem ser a fonte de alguns efeitos tÓxicos (54). Há que considerar as reações metabÓlicas que surgem única e especificamente a certas idades, o que leva ao aparecimento de novos metabolitos, e a possibilidade de gerar metabolitos tÓxicos. Por outro lado, certas vias já estão maduras em fases iniciais do desenvolvimento o que determina o desvio metabÓlico para essas vias preferentes. Finalmente, quando o metabolismo estÁ 100% maduro, por exemplo na etapa da adolescência, verifica-se um aumento da atividade de muitas enzimas, sendo necessário o ajuste de dosagem de certos medicamentos para evitar a sua toxicidade (3,37,50).

2.4.1.4 Excreção

Esta etapa também se encontra modificada nos doentes pediátricos devido à sua imaturidade, o que faz com que a eliminação dos fármacos e substâncias tóxicas apresente maior dificuldade (3,37,49,50). A depuração é o parâmetro fisiológico que estima o volume de eliminação de um fármaco por unidade de tempo, sendo a depuração total corporal a soma das depurações renal, hepática e pulmonar (37,40,54). A eliminação renal depende de três fatores: taxa de filtração glomerular (TFG), secreção tubular e reabsorção, e ambos dependem do fluxo sanguíneo renal e do fluxo plasmático renal, que por sua vez, aumentam com a idade (37,43,51).

No nascimento, os mecanismos de depuração renal estão comprometidos e a maturidade da função renal inicia-se durante a fase de organogênese fetal, completando-se apenas no início da infância. Após o nascimento, a função renal alcança o padrão observado em adultos no primeiro ano de vida. Já a taxa de filtração glomerular aumenta devido ao maior fluxo sanguíneo renal nas duas primeiras semanas de vida. Quanto à reabsorção tubular e os processos ativos de secreção e reabsorção tubular, só estão completamente desenvolvidos por volta dos três anos de idade (3,4,37,40,43,54).

Cabe destacar que, em doentes prematuros, as funções tubulares e glomerulares e os processos de reabsorção e secreção tubular estão comprometidos, refletindo-se no processo de excreção renal de fármacos (3,4,37,40,43,54).

Como conclusão da etapa farmacocinética nos doentes pediátricos podemos destacar que as informações sobre absorção e disposição de medicamentos neste grupo de doentes aumentaram consideravelmente nas últimas décadas (39,40,52). Enquanto a absorção pode ser afetada pelas diferenças de pH gástrico e tempo de esvaziamento do estômago, as baixas concentrações plasmáticas de proteínas e uma composição corporal maior em água podem alterar a distribuição do medicamento na população. Os processos metabólicos geralmente são imaturos no nascimento, o que pode levar a uma depuração reduzida e uma meia-vida prolongada para os medicamentos para os quais o metabolismo é um mecanismo significativo de eliminação. A excreção renal também é reduzida em recém-nascidos devido à filtração glomerular imatura, secreção tubular e reabsorção (37,39,44,52,56).

2.4.2 Diferenças farmacodinâmicas

A farmacodinâmica é definida como o campo da farmacologia que estuda as ações do fármaco no organismo e os seus efeitos bioquímicos, fisiológicos e/ou farmacológicos. O mecanismo de ação dos fármacos é estudado a nível molecular e é a farmacodinâmica que analisa como uma molécula de um determinado fármaco, ou os seus metabolitos, interatuam com outras moléculas para produzir uma resposta (ação farmacológica). Cada fármaco apresenta certas peculiaridades no seu mecanismo de ação (4,37,43,49).

Os dados disponíveis sobre o comportamento farmacodinâmico dos fármacos na população pediátrica estão limitados (3,4,11,12,40). Neste campo, é fundamental conhecer o conceito de recetor farmacológico, não sendo estes os únicos mecanismos de ação disponíveis para os fármacos (37,43,49). Neste grupo de doentes, não se sabe com exatidão o estado dos recetores farmacológicos no nascimento e estes não estão presentes de forma constante em relação ao número e funcionalidade, pois variam em cada etapa do desenvolvimento (3,4,43,49). Sendo assim, existem diferenças farmacodinâmicas em relação à idade que estão por elucidar e poucos dados farmacodinâmicos dos recém-nascidos (12).

É realmente destacável o efeito dos medicamentos sobre o crescimento e maturidade nos doentes pediátricos já que estes estão em constante maturação, portanto não se pode administrar uma dosagem de fármaco equiparável à de um adulto, pois os efeitos provocados vão ser diferentes (3,37).

2.5 Administração de medicamentos em pediatria

A manipulação de medicamentos em pediatria permite adaptar as dosagens às necessidades do doente, elaborar formas farmacêuticas que não estejam disponíveis e solucionar problemas bastante frequentes na terapêutica desta população. Estas razões dão prestígio à individualização de medicamentos como melhor opção terapêutica para a pediatria, sendo de extrema importância conhecer a forma farmacêutica e a consequente via de administração mais adequada de acordo com a idade do doente, dado que, pelo contrário, pode originar uma resposta terapêutica inadequada (1,6,57–59). Existindo esta necessidade de desenvolver medicamentos nos que seja possível modificar as quantidades a administrar, garantir o cumprimento do regime terapêutico e considerando a dimensão dos cuidados de saúde na

população pediátrica, a manipulação galénica e a preparação de FM e PO constituem a resposta mais rápida e eficaz ao enorme vazio terapêutico existente (6,17,48,60,61).

Em pediatria, as vias de administração de medicamentos de eleição são a via oral e a via cutânea (1,3,37). Em relação às formas farmacêuticas mais utilizadas em pediatria tendo em conta a sua via de administração, são as formas farmacêuticas líquidas orais, as formas farmacêuticas sólidas orais e as formas farmacêuticas líquidas tópicas de uso externo (1,3,13,31).

2.5.1 Via oral

A via de administração mais aceite pela maioria dos doentes, e entre eles particularmente os pediátricos, é a via oral e portanto, é a mais utilizada (3,6,13,37).

Em 2005, foi publicado pela EMA um documento onde se realiza uma reflexão sobre as fórmulas de eleição na população pediátrica, para a sua utilização a modo de guia na fabricação de medicamentos (13). Em relação à via oral as principais conclusões a destacar são as seguintes:

- ✓ Apresenta certos problemas para os recém-nascidos pré-termo pelo seu próprio estado de maturidade, recomendando-se a utilização de outras vias (intravenosa, cutânea, transdérmica, rectal);
- ✓ Dos 0 aos 5 anos, as formas líquidas são as de eleição;
- ✓ A partir dos 5 anos de idade, tanto as formas farmacêuticas líquidas como sólidas são aceites por igual (13).

No Anexo II é possível consultar a matriz recomendada pela EMA no documento citado anteriormente, com as respetivas vias de administração e forma farmacêutica versus a idade do doente pediátrico.

Dentro desta via é possível citar dois tipos gerais de formas farmacêuticas: líquidas e sólidas (3,62).

As formas farmacêuticas orais líquidas são habitualmente soluções, suspensões ou emulsões, e são as formas farmacêuticas mais apropriadas para crianças que não são capazes de ingerir formas farmacêuticas sólidas. Apresentam a vantagem da fácil administração, variedade e exatidão das dosagens. Estas formas farmacêuticas devem sempre ir acompanhadas em conjunto com um dispositivo de medição apropriado. Como inconveniente, apresentam, desde um ponto de vista galénico, uma série de problemas que podem comprometer a sua eficácia e qualidade: a

instabilidade química, física e microbiológica e a necessidade de utilização de agentes estabilizantes, conservantes, etc. (3,25,63–66). Dentro deste grupo podemos encontrar:

- ❖ Soluções: dispersão homogênea de um soluto num solvente fisiologicamente compatível; habitualmente é a água purificada. São as formas farmacêuticas de dosagem mais antigas e que, em princípio, apresentam maior e mais rápida absorção dos fármacos. O método de preparação é simples e dada a sua facilidade de deglutição, são muito utilizadas para os doentes pediátricos (3,23,25,64).
- ❖ Elixires: preparações hidro-alcoólicas, utilizadas para a administração de fármacos insolúveis em água. Devido ao alto conteúdo em álcool, está desaconselhado nos doentes pediátricos (3,64).
- ❖ Xaropes: soluções aquosas límpidas e de alta viscosidade, concentradas de sacarose ou outro açúcar. Pelo seu agradável sabor e porque normalmente não contêm álcool (ou em quantidades mínimas necessárias), são formas líquidas orais de ampla difusão em pediatria (3,23,25,31,64).
- ❖ Gotas pediátricas: formulações líquidas orais de substâncias ativas com elevada potência, administradas em pequenos volumes e com dispositivos adequados (3,31).
- ❖ Suspensões: dispersão heterogênea de um sólido (fármaco) num líquido (veículo) no qual não é solúvel ou apresenta um grau de solubilidade mínimo. A maioria das suspensões são preparações aquosas com certo grau de viscosidade e agentes aromatizantes e edulcorantes que diminuem o mau sabor de alguns princípios ativos suspendidos. Preparam-se quando o fármaco é instável em solução, mas quimicamente estável em suspensão, ou fármacos pouco solúveis em água e que não podem ser dissolvidos noutros dissolventes habitualmente utilizados em formulações orais líquidas. São também muito úteis em formulações de compostos com sabor pouco agradável; no entanto, caso as características organoléticas sejam adequadas, existe uma preferência pelo uso de soluções. As suspensões orais devem ser agitadas antes da sua utilização para assegurar a sua homogeneidade (3,23,25,64).
- ❖ Emulsões orais: dispersão heterogênea de dois líquidos não miscíveis. Não são muito utilizadas em pediatria (3,25,64).

As cápsulas duras são as formas farmacêuticas orais sólidas de eleição para a administração de sólidos por via oral, já que são muito estáveis do ponto de vista químico, são fáceis de preparar e não necessitam aromatizantes para facilitar a toma. No entanto, em pediatria, pode ver-se dificultada a sua administração devido à possibilidade do doente não a engolir. São também inadequadas em crianças muito pequenas (3,25,64). As formas farmacêuticas sólidas geralmente têm uma estabilidade superior às formulações orais líquidas, no entanto exigem um maior tempo de elaboração e apresentam doses fixas, de modo que é necessário elaborar diferentes doses para alcançar as necessidades de todas as faixas etárias desta população (3,6).

Existem outras formas farmacêuticas de administração preferentemente oral, mas devido à sua elaboração complexa ou necessidade de utilizar material ou equipamento específico ou complexo, não são muito utilizadas em formulação magistral; falamos das cápsulas de gelatina mole ou dos comprimidos (3,13,25).

2.5.2 Via cutânea

A via tópica ou cutânea (uso externo) para a administração de formulações magistrais aos doentes pediátricos tem sentido o interesse para o tratamento de afeções ou lesões dermatológicas, já que estão destinadas a ser aplicadas sobre a pele ou certas mucosas para exercer uma ação local ou permitir que penetrem os fármacos que a contêm (3). É uma via de administração importante já que contêm uma grande superfície de absorção. Em relação a inconvenientes, sendo o pH da pele mais ácido, pressupõe uma menor proteção frente a infeções, apresenta um efeito barreira menor e é extremamente necessário obter um equilíbrio entre a eficácia, segurança e ter em conta a possível absorção sistémica para não obter efeitos adversos e indesejáveis (13). Dentro deste grupo podem utilizar-se (3):

- ❖ Soluções: as soluções cutâneas são idênticas às orais, mudando apenas o sítio de aplicação. São muito utilizadas em pediatria, no entanto deve prestar-se atenção com os co-solventes incompatíveis com estes doentes (álcool, propilenoglicol, entre outros).
- ❖ Suspensões: exatamente iguais às utilizadas por via oral; no entanto podem existir pequenas diferenças na escolha do agente suspensor.
- ❖ Cremes ou emulsões: formas farmacêuticas semissólidas ou líquidas, respetivamente, constituídas por duas fases não miscíveis entre si nas quais é

adicionado um agente emulsivo. Podem distinguir-se vários tipos: hidrófilas (emulsão O/A ou O/W), lipófilas (emulsão A/O ou W/O e emulsão W/S) (3).

- ❖ Pomadas: constituídas por um excipiente de uma só fase, que é onde são dissolvidos ou dispersos substâncias ativas sólidas ou líquidas. Podem ser hidrófobas, absorventes de água e hidrófilas.
- ❖ Hidrogéis: formas farmacêuticas semissólidas aquosas ou hidro-alcoólicas, cuja viscosidade é modificada pela adição de um agente gelificante (3).
- ❖ Pastas: preparados formados por uma dispersão de um sólido num excipiente, em grandes concentrações, já que a sua consistência costuma ser bastante elevada.

2.6 Hipertensão arterial pulmonar

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma patologia crónica da vasculatura pulmonar, que se pode apresentar em qualquer idade, desde a infância até à idade adulta; no entanto, manifesta-se quase sempre entre a quarta e a quinta década de vida (65–70). A sua definição foi estabelecida na 4ª Conferência Mundial sobre hipertensão pulmonar em Dana Point, CA, EUA em 2008, e é a mesma para crianças e doentes adultos: aumento na pressão arterial pulmonar média (PAPm) ≥ 25 mm Hg em repouso, avaliada por cateterismo cardíaco direito (RHC) (20,65,66,68–70).

Está caracterizada por um aumento progressivo da resistência vascular pulmonar (RVP) que, com o tempo, conduz a uma insuficiência cardíaca direita e, consequentemente, à morte, caso não se administre o tratamento correspondente. A HAP pode ser idiopática ou associada a condições subjacentes (20).

Independente da etiologia, a patogénese da HAP inclui uma combinação de vasoconstrição, inflamação, remodelamento estrutural dos vasos pulmonares e trombose *in situ*, envolvendo disfunção das vias celulares subjacentes, e um desequilíbrio dos mediadores vasoativos, o que clinicamente se manifesta com dispneia e outros sintomas incapacitantes para o doente (20,69).

Trata-se de uma patologia de difícil diagnóstico e de mau prognóstico, e pode ser primária ou secundária a outras patologias, sendo a mortalidade associada à mesma muito elevada: média de sobrevivência nos adultos 2,8 anos e em crianças cerca de 1 ano (18,69,71).

A HAP pode apresentar-se em diferentes processos clínicos que, de acordo com a *American College of Cardiology Foundation*, classificam-se em 7 grupos (67,72):

- I. *Hipertensão arterial pulmonar: idiopática (IPAH), hereditária (FPAH) (mutações/casos familiares), associada (APAH) ou outros;*
- II. *Doença venoclusiva pulmonar (PVOD) e/ou hemangiomatose capilar pulmonar (PCH);*
- III. *HAP persistente do recém-nascido;*
- IV. *HAP causada por cardiopatia esquerda;*
- V. *HAP causada por doenças pulmonares e/ou hipoxemia;*
- VI. *HAP tromboembólica crónica (CTEPH);*
- VII. *HAP com mecanismos pouco claros ou multifatoriais.*

Já a *European Society of Cardiology/European Respiratory Society* classifica a HAP em 5 grupos (65–67):

- I. *Hipertensão arterial pulmonar: idiopática (IPAH), hereditária (FPAH), introduzida por fármacos e toxinas ou associada (APAH);*
- I': *HAP persistente do recém-nascido;*
- I'': *Doença venoclusiva pulmonar e/ou hemangiomatose capilar pulmonar;*
- II. *HAP causada por cardiopatia esquerda;*
- III. *HAP causada por doenças pulmonares e/ou hipoxemia;*
- IV. *HAP tromboembólica crónica (CTEPH);*
- V. *HAP com mecanismos pouco claros ou multifatoriais.*

A HAP também pode ser classificada em relação à sua gravidade em 4 classes de acordo com a OMS (73):

- Classe I: doentes com HAP mas sem limitações na sua atividade física normal;
- Classe II: doentes com HAP que apresentam uma ligeira redução da atividade física;
- Classe III: doentes com HAP que apresentam bastante limitação da atividade física;
- Classe IV: doentes com HAP que são incapazes de realizar qualquer atividade física sem sintomas.

Dada a gravidade, morbidade e mortalidade associada à HAP é muito importante conhecer estudos epidemiológicos.

2.6.1 Epidemiologia

Atualmente a HAP é considerada uma doença rara (65,70,74). Como existem várias causas que podem originar esta patologia, a sua prevalência global pode estar subestimada. Contudo, o grupo I é o melhor conhecido (70). De forma global é mais frequente no sexo feminino (relação feminino/masculino de 1,7:1) e 20% dos casos são de tipo familiar (67,70,74).

Motivados pela rápida evolução de conhecimentos e pela ausência de registos multicêntricos desde os anos 80, alguns países europeus e os Estados Unidos iniciaram registos prospetivos. Na Europa, os estudos mais relevantes foram os franceses: de acordo com estes registos, a incidência estimada oscila entre 15 casos por milhão de habitantes, com predomínio, de 39,2%, da HAP idiopática. Seguidamente encontra-se com 15,3% de prevalência a HAP associada a colagenoses, com 11,3% a HAP cardiopatia congénita, 11,4% origem porto-pulmonar, 9,5% relacionada com anorexia, 6,2% com VIH, 3,9% de carácter familiar e os 4,3% restantes de origem multifatorial (70,75). No Reino Unido, os resultados das hospitalizações indicam que existem 52 casos de HAP por milhão de habitantes, no entanto, os dados obtidos pelos peritos da Unidade Vascular Pulmonar foram de 26 casos por milhão de habitantes, colocando em causa os diagnósticos anteriores (76).

Nos Estados Unidos, de acordo com os registos Reveal, estudo de registo multicêntrico e observacional, a predominância do sexo feminino é maior que nos registos franceses, relação 4,1:1 em doentes com HAP idiopática e 3,8:1 em doentes com HAP associadas a outras entidades (70,77).

Relativamente aos dados epidemiológicos pediátricos estes continuam a ser bastantes limitados, no entanto, confirma-se que a prevalência de IHAP/APAH em crianças foi estimada em mais de 2,2 casos por milhão de habitantes, e a prevalência global de HAP (excluindo HPP e HAP causada por CHD) foi de mais de 3,7 casos por milhão de habitantes. A maior frequência para o sexo feminino repete-se na população pediátrica, contudo em menor grau comparando com os dados para adultos, apresentando, de acordo com a REVEAL, uma relação de 2:1 em doentes pediátricos com HAP (20,77).

Está também publicado um estudo suíço que traduz o registo da doença no país em doentes pediátricos e indica que as etiologias da HAP diagnosticadas foram: IPAHA em 34,8% dos pacientes, associada a doença cardíaca congénita 52,2% e 13% PCH. Após o período observacional todos os doentes foram submetidos a tratamentos específicos e os resultados demonstraram que a taxa de sobrevivência pode aumentar (78).

O prognóstico da HAP e as variáveis que o influenciam foram atualmente revistas. Na figura 3 está representada a sobrevivência média dos doentes com HAP com base na sua etiologia, e é realmente de realçar que os doentes com IPAHA e CHD são os que apresentam maior sobrevivência (74).

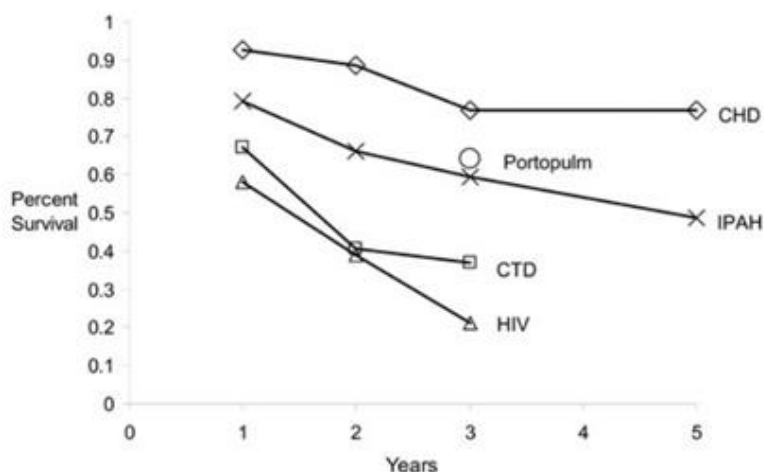


Figura 3 - Sobrevivência média de doentes com HAP com base na etiologia (74).

2.6.2 Diagnóstico

A ecografia transtorácica (ETT) é a principal ferramenta e o primeiro passo para o diagnóstico e triagem da HAP (65,66). A probabilidade de apresentar HAP depende da análise do valor da velocidade de regurgitação tricúspide (VRT), medida mediante técnica Doppler (65,66,72).

Tabela IV - Probabilidade ecocardiográfica de hipertensão pulmonar em doentes sintomáticos com suspeita de hipertensão pulmonar (65).

Peak tricuspid regurgitation velocity (m/s)	Presence of other echo 'PH signs' ^a	Echocardiographic probability of pulmonary hypertension
≤2.8 or not measurable	No	Low
≤2.8 or not measurable	Yes	Intermediate
2.9–3.4	No	
2.9–3.4	Yes	High
>3.4	Not required	

Os doentes assintomáticos que pertencem a grupos de risco de desenvolver HAP estão sujeitos a triagem para a patologia (65).

A avaliação diagnóstica dos doentes pediátricos com suspeita clínica de HAP está baseada nas diretrizes da *European Society of Cardiology (ESC)/European Respiratory Society (ERS)* para pacientes adultos descritos anteriormente (20,65,72). A inespecificidade e a apresentação subtil dos sintomas da HAP apresentam dificuldades em estabelecer um diagnóstico em adultos e mais ainda em crianças (20,72).

2.6.3 Tratamento

O tratamento da HAP evoluiu ao longo da última década (65,74). Os objetivos de tratamento para estes doentes são numerosos e consistem em melhorar os sintomas. O aumento da capacidade funcional, a redução da PAPm, a normalização do débito cardíaco e, finalmente, evitar a progressão da doença são objetivos de extrema importância no tratamento da HAP (74).

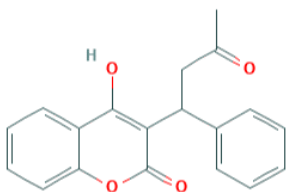
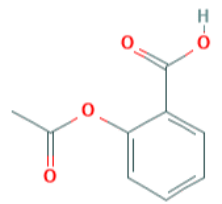
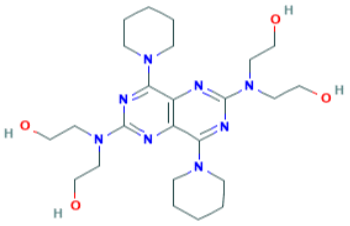
2.6.3.1 Medidas gerais e de suporte

O chamado tratamento convencional da HAP pediátrica tem um papel muito importante na gestão desta patologia (79). Ao mesmo tempo devem ser tratadas as patologias específicas subjacentes, responsáveis da manifestação da mesma (66,69). Dentro do mesmo podemos encontrar-nos com diferentes situações:

- No caso de existir hipoxemia ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mm Hg}$), é aconselhável a administração de oxigênio durante todo o dia e toda a noite. Em algumas crianças, ajuda a diminuir a RVP (65,66,74,79).
- Os diuréticos de ansa ou os antagonistas da aldosterona estão indicados em doentes com fracasso ventricular direito e retenção hídrica. Ajudam na drenagem dos líquidos linfáticos pulmonares melhorando os sintomas de taquipneia e dispneia, no entanto devem administrar-se com cuidado em recém-nascidos (65,74,79).
- O tratamento anticoagulante, utilizando antagonistas da vitamina K, como a varfarina, é muito comum em adultos com IHAP, sendo menos frequente a sua utilização em crianças já que pode originar hemorragias e é difícil realizar o ajuste de dosagem (79). Estes fármacos são úteis para diminuir o risco de trombose venosa profunda e embolia pulmonar, no entanto existe controvérsia entre autores nestes casos, já que uns indicam o uso dos anticoagulantes somente em caso de falha ventricular direito enquanto outros preferem administrar aspirina ou dipiridamol. As crianças em situações críticas ou com falha ventricular direita importante, nos quais o ajuste de dosagem de varfarina se complica, pode ser preferível a utilização de heparina de baixo peso molecular por via subcutânea (65,74,79–81). Na Tabela V (35,82) podemos encontrar as estruturas químicas e fórmulas moleculares destes fármacos anticoagulantes.

Também é recomendado realizar um seguimento regular dos níveis de ferro e administrar suplementos se necessário (65,66,74). As crianças com pneumonia e febre têm de ser hospitalizadas para minimizar as consequências do aumento dos requerimentos metabólicos, e é aconselhável vacinar-se anualmente contra a gripe e realizar a vacinação anti-pneumocócica (65,74,79–81).

Tabela V - Estrutura química e molecular da varfarina, ácido acetilsalicílico e dipiramidol.

Nome	Fórmula molecular	Estrutura química
Varfarina	$C_{19}H_{16}O_4$	
Ácido acetilsalicílico	$C_9H_8O_4$	
Dipiramidol	$C_{24}H_{40}N_8O_4$	

2.6.3.2 Tratamento específico

Os fármacos utilizados no tratamento específico da HAP incluem (65,69,74,83):

- Bloqueadores de canais de Ca^{2+}* : nifedipina, diltiazem ou amlodipino.
- Antagonistas dos recetores da endotelina (ERAs)*: ambrisentano, bosentano e macitentan.
- Inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (IPDE₅)*: sildenafil e tadalafilo.
- Estimuladores da guanilato ciclase solúvel (EGCs)*: riociguat.
- Análogos dos recetores da prostaciclina*: epoprostenol, iloprost e trepostinil

Os fármacos bloqueadores dos canais de Ca^{2+} , representados na Tabela VI (35,82), melhoram a sobrevivência nas crianças que respondem à prova vasodilatadora aguda no cateterismo. No entanto, este tratamento perde eficácia com o tempo (16,65,74,79). A dose pediátrica de nifedipina é de 1-2 mg/kg/dia distribuída em 3 doses (79).

O bosentano, cuja fórmula molecular e química está representada na Tabela VII, foi aprovado recentemente pela EMA para o tratamento de crianças com HAP de idades superiores a 12 anos (35,79,82,84,85). A dose pediátrica utilizada para este fármaco depende do peso do doente (79):

- peso < 10 kg: 1-2 mg/kg/12 h no primeiro mês, aumentando a 2-4 mg/kg/12 h a partir do segundo mês;
- peso entre 10 – 20 kg: 31,25 mg/24 h no primeiro mês, aumentando a 12 h a partir do segundo mês;
- peso entre 20 – 40 kg: 31,25 mg/12 h no primeiro mês aumentando a 62,5 mg/12 h a partir do segundo mês;
- peso > 40 kg: 62,5 mg/12 h no primeiro mês, aumentando a 125 mg/12 h a partir do segundo mês.

O principal efeito adverso do bosentano é o aumento das transaminases, por isso é necessário monitorizá-las de forma mensal. Em relação ao ambrisentano e macitentano não existe atualmente experiência dos mesmos em pediatria (79).

Tabela VI- Estrutura química e molecular da nifedipina, diltiazem e amlodipina.

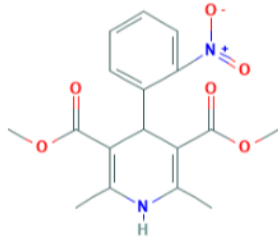
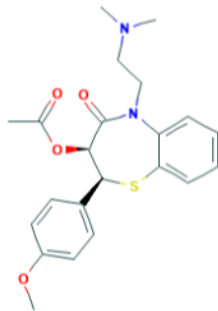
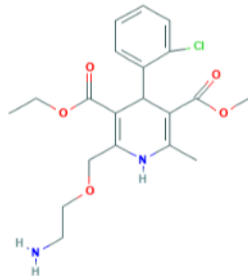
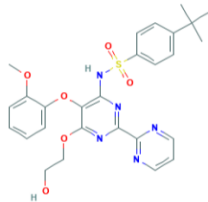
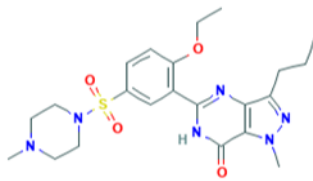
Nome	Fórmula molecular	Estrutura química
<i>Nifedipina</i>	$C_{17}H_{18}N_2O_6$	
<i>Diltiazem</i>	$C_{22}H_{26}N_2O_4S$	
<i>Amlodipina</i>	$C_{20}H_{25}N_2ClO_5$	

Tabela V - Estrutura química e molecular do bosentano.

Nome	Fórmula molecular	Estrutura química
<i>Bosentano</i>	$C_{27}H_{29}N_5O_6S$	

O sildenafil foi utilizado com êxito no tratamento crônica da HAP pediátrica idiopática ou associadas a cardiopatias congénitas, sendo a dose pediátrica 0,5-2 mg/kg/dose cada 6-8 horas (79,86). A Tabela VIII representa a fórmula molecular e estrutura do composto (35,82).

Tabela VIII- Estrutura química e molecular do sildenafil.

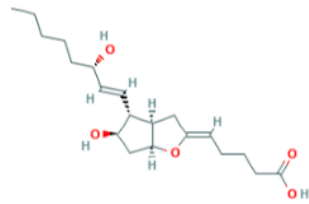
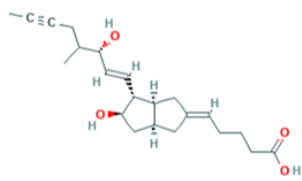
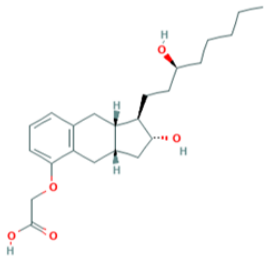
Nome	Fórmula molecular	Estrutura química
Sildenafil	$C_{22}H_{30}N_6O_4S$	

De acordo com vários autores e estudos, dentro dos análogos dos recetores da prostaciclina, o tratamento intravenoso contínuo com epoprostenol é o mais efetivo em HAP pediátrica. O principal inconveniente surge da necessidade de dispor de um acesso venoso central permanente, o que origina um possível risco de infeção, trombose ou mau funcionamento do cateter. A interrupção brusca do tratamento pode originar uma crise de HAP e, consequentemente, a morte do doente. Os efeitos secundários mais frequentes nas crianças são as diarreias, dor abdominal, vômitos, cefaleias, entre outros (65,74,80,81). A dose pediátrica de início para este fármaco é de 2 ng/kg/min e aumenta-se de forma progressiva (79).

Ainda dentro deste grupo de fármacos, o treprostinil, utilizado por via subcutânea ou intravenosa, apresenta como benefícios em relação ao epoprostenol, uma vida média maior, conservação a temperatura ambiente e é estável durante 48 h em solução. No entanto apresenta os mesmos efeitos secundários, sendo estes menos frequentes com este fármaco. Pode ser justificada a transição do tratamento de epoprostenol para treprostinil pelos seus benefícios farmacológicos descritos anteriormente (20,65,74,79,87). A transição do tratamento de epoprostenol i.v. para treprostinil i.v. está justificada pelos benefícios farmacológicos deste último fármaco, no entanto há que ter em consideração que 1,25 – 1,75 ng/kg/min de treprostinil i.v. podem ser equivalentes a 1ng/kg/min de epoprostenol. Se for utilizado por via subcutânea a dose em adultos é de 1,25 ng/kg/min, no entanto não se dispõem de nenhuma guia padronizada para o tratamento em pediatria (79).

Em relação ao iloprost, este pode ser administrado por via intravenosa ou nebulizado, utilizando um nebulizador de fluxo contínuo com máscara fácil e uma dose habitual de 20 µg (79). Na Tabela IX estão representadas as fórmulas moleculares e químicas dos análogos dos recetores da prostaciclina (35,82).

Tabela IVI - Estrutura química e molecular de epoprostenol, iloprost e treprostinil.

Nome	Fórmula molecular	Estrutura química
Epoprostenol	$C_{20}H_{32}O_5$	
Iloprost	$C_{22}H_{32}O_4$	
Treprostinil	$C_{23}H_{34}O_5$	

Por último, nos doentes em que persiste a insuficiência das cavidades direitas do coração, considera-se a possibilidade de aplicar os tratamentos invasivos que incluem a septostomia auricular e transplante de pulmão (65–67,74). A septostomia auricular pode ajudar a melhorar os sintomas e a qualidade de vida dos doentes pediátricos que sofrem HAP grave, especialmente aqueles que apresentam síncope. O transplante de pulmão é uma opção naqueles casos onde não existe resposta ao tratamento com fármacos vasoativos (20,65,79,80).

A Tabela X resume as recomendações para o tratamento com monoterapia na HAP.

Tabela X - Recomendações para eficácia de monoterapia medicamentosa para hipertensão arterial pulmonar (grupo 1) de acordo com a classe funcional da OMS. A sequência é por grupo farmacológico, por classificação e por ordem alfabética (65).

Measure/treatment			Class ^a -Level ^b						Ref. ^c
			WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV		
Calcium channel blockers			I	C ^d	I	C ^d	-	-	84,85
Endothelin receptor antagonists	Ambrisentan		I	A	I	A	IIb	C	194
	Bosentan		I	A	I	A	IIb	C	196–200
	Macitentan ^e		I	B	I	B	IIb	C	201
Phosphodiesterase type 5 inhibitors	Sildenafil		I	A	I	A	IIb	C	205–208
	Tadalafil		I	B	I	B	IIb	C	211
	Vardenafil ^f		IIb	B	IIb	B	IIb	C	212
Guanylate cyclase stimulators			I	B	I	B	IIb	C	214
Prostacyclin analogues	Epoprostenol	Intravenous ^e	-	-	I	A	I	A	220–222
		Iloprost	Inhaled	-	-	I	B	IIb	C
	Iloprost	Intravenous ^e	-	-	IIa	C	IIb	C	232
		Treprostinil	Subcutaneous	-	-	I	B	IIb	C
	Inhaled ^e		-	-	I	B	IIb	C	237
	Intravenous ^f		-	-	IIa	C	IIb	C	234
	Oral ^e		-	-	IIb	B	-	-	238–240
	Beraprost ^e		-	-	IIb	B	-	-	218
IP receptor agonists			I	B	I	B	-	-	241,248

Convém destacar que a terapia medicamentosa em adultos tem evidências científicas com base em estudos clínicos, o que não acontece com os doentes pediátricos (11,18,20,72). Devido a esta situação, a opinião consensual atual dos especialistas para o tratamento da HAP nestes doentes é extrapolar as diretrizes de tratamento dos algoritmos baseados em evidências para adultos (20).

2.6.4 Formulações magistrais

Tal como foi descrito anteriormente, os medicamentos individualizados ou fórmulas magistrais são uma ótima alternativa em pediatria já que podemos adaptar o tratamento de acordo com as características dos doentes e da sua patologia. É imprescindível que na infância o tratamento farmacológico seja ajustado ao desenvolvimento e maturidade fisiológica do doente. Sendo assim, um mesmo medicamento para o mesmo doente e com a mesma patologia necessitará de modificações oportunas de dosagem, forma farmacêutica, características organoléticas, entre outras, à medida que o doente vai crescendo (3,44,60,88).

A «arte» de formular medicamentos está em constante evolução com a chegada de novos fármacos e o desenvolvimento da tecnologia farmacêutica. Em relação à preparação de formulações magistrais, não basta simplesmente adicionar as substâncias ativas em quantidades exatas necessárias; é de extrema importância que a formulação permita que o(s) fármaco(s) alcancem a biofase sem sofrer interferências e na sua forma ativa, para que assim possam exercer a sua ação terapêutica com a mínima quantidade de efeitos adversos (3,24,25,36,44,61,89). A escolha das substâncias ativas e o uso das técnicas modernas de formulação magistral constituem a base da terapêutica racional (3,24,25,44,61).

Existem alguns requisitos galénicos de formulação em pediatria, destacando-se a ausência, se possível, de excipientes tais como conservantes, corantes e aromatizantes, devido às possíveis reações alérgicas causadas nesse grupo de doentes: os efeitos tóxicos do etanol no sistema nervoso central (SNC), os efeitos tóxicos do propilenoglicol em doentes menores de 4 anos, as diarreias osmóticas causadas pela glicerina, entre outros (3,6,25,44,61).

De seguida explicaremos quais são atualmente as formulações magistrais orais líquidas mais utilizadas para o tratamento da HAP em pediatria que se utilizam atualmente no meio hospitalar, apesar de muitas vezes se desconhecer as possíveis variações ao longo do tempo sob as mesmas condições concretas de pH, dissolução, conservação, etc., propostas.

2.6.4.1 Suspensão oral de sildenafil 2,5 mg/ml (11,86,90–95)

A composição da suspensão oral de sildenafil 2,5 mg/ml pode ser vista na Tabela XII.

- **Via de administração:** oral

- **Modus operandi:**

1. Pesar e/ou medir os componentes da fórmula de acordo com a sua pureza (ver lote matéria-prima).
2. Reduzir a pó fino num almofariz de porcelana o sildenafil citrato.
3. Adicionar a metilcelulose em pequenas quantidades sem deixar de agitar.
4. Adicionar a quantidade necessária de xarope comum, agitando completamente, até alcançar o volume final da fórmula.
5. Agitar até conseguir a homogeneidade necessária.
6. Acondicionar em frasco opaco e etiquetar corretamente.

- **Validade:** 14 dias - 1 mês. Varia caso se utilize matéria-prima ou comprimidos.
- **Conservação:** refrigerado, protegido da luz.
- **Observações:** caso se utilize veículos suspensores comerciais, tais como ORA SWEET® ou ORA PLUS®, existem estudos de estabilidade que assegura até 91 dias de conservação (90,91).

Tabela VII - Composição da formulação de sildenafil 2,5 mg/ml e propriedades das matérias-primas utilizadas (90,92–94).

Matéria-prima	Quantidade	Propriedades	SA/EXC
Sildenafil citrato	0,25 g	Inibidor seletivo da fosfodiesterase tipo 5	SA
Metilcelulose 1%	100 ml	Agente suspensor	EXC
Xarope comum c.s.	100 ml	Veículo	EXC

Tabela VIII - Outras formas de prescrição da suspensão oral de sildenafil 2,5 mg/ml (90,91,96).

Matéria-prima	Quantidade	Propriedades	SA/EXC
Sildenafil citrato	0,25 g	Inibidor seletivo da fosfodiesterase tipo 5	SA
Xarope comum Acofarma®	50 ml	Veículo	EXC
Veículo suspensor Acofarma®	50 ml	Agente suspensor	EXC

Matéria-prima	Quantidade	Propriedades	SA/EXC
Sildenafil citrato	0,25 g	Inibidor seletivo da fosfodiesterase tipo 5	SA
ORA SWEET®	30 ml	Veículo	EXC
ORA PLUS®	70 ml	Agente suspensor	EXC

2.6.4.2 Suspensão oral de bosentano 6,25 mg/ml (35,86,94,97–101)

A composição da suspensão oral de bosentano 6,25 mg/ml pode ser vista na Tabela XIII.

Tabela XIII – Composição da formulação de bosentano 6,25 mg/ml e propriedades das matérias-primas utilizadas (94,97–101).

Matéria-prima	Quantidade	Propriedades	SA/EXC
Bosentano	0,625 g	Antagonista recetor endotelina	SA
Glicerina	20 ml	Humectante	EXC
Carboximetilcelulose 2%	40 ml	Agente suspensor	EXC
Xarope comum	c.s. 100 ml	Veículo	EXC
Ácido cítrico 25 %	c.s. pH=4	Agente corretivo pH	EXC

- **Via de administração:** oral

- **Modus operandi:**

1. Pesar e/ou medir os componentes da fórmula de acordo com a sua pureza (ver boletim analítico da matéria-prima).
2. Misturar o bosentano com uma quantidade mínima de glicerina, até formar uma pasta homogênea.
3. Adicionar a carboximetilcelulose e homogeneizar.
4. Passar a mistura para uma proveta com a mínima quantidade de xarope comum.
5. Completar até ao volume final com xarope comum.
6. Transferir para um *gobelet* mantendo a suspensão em agitação, adicionar o ácido cítrico em solução até alcançar o pH=4.
7. Manter a suspensão em agitação aproximadamente 15 minutos.
8. Acondicionar em frasco opaco e etiquetar corretamente.

- **Validade:** 14 dias.

- **Conservação:** refrigerado, protegido da luz.

- **Observações:** validação galénica em processo.

2.7 Estabilidade de medicamentos manipulados

Sendo os medicamentos manipulados uma alternativa útil em pediatria, como já foi referido e realçado ao longo deste trabalho, é necessário garantir a qualidade final dos mesmos uma vez elaborados, tanto nas farmácias de oficina como nos serviços de farmácia hospitalar, mediante testes de controlo da qualidade referidos em diferentes bibliografias de referência tais como Farmacopeias, ICH e outros Formulários Nacionais (3,23,60,102). Uma boa estratégia de validação é essencial para garantir um perfil de qualidade do medicamento utilizado (102).

Tal como está descrito no documento que aprova as Boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar (89), o acesso a medicamentos de qualidade é um dos princípios fundamentais da política de saúde, sendo de extrema importância e necessário, dispor de dados que permitam conhecer com maior detalhe a estabilidade e condições de armazenamento dos medicamentos manipulados preparados (33).

A estabilidade de um medicamento é definida como a capacidade que possuem as formas galénicas para se manterem dentro das suas especificações físicas, químicas, terapêuticas e toxicológicas ao longo de todo o seu período de armazenamento e utilização (3,23).

Um medicamento apresenta estabilidade química quando existe garantia de que cada substância ativa e excipientes da formulação mantêm a sua integridade química e potência rotulada, dentro dos limites especificados. Entre os fatores que condicionam a estabilidade química de uma formulação magistral oral líquida, como é o caso da formulação em estudo, incluem-se a natureza, pureza e origem da(s) substância(s) ativa(s), do veículo escolhido para a(s) dissolver, da metodologia de preparação utilizada e fatores extrínsecos, como pH, força iónica, oxigénio, luz, excipientes, etc. (3,23,102). Os ensaios de estabilidade química baseiam-se na cinética de degradação química, mas nem sempre conhecemos com detalhe suficiente esse mecanismo. Um dos atributos de qualidade mais importante nestes casos é a uniformidade de massa (Ph Eur 2.9.27) da dose dispensada pelos recipientes multidoses especialmente no caso de suspensões (31,102).

A estabilidade física assegura que as propriedades físicas originais tais como a aparência, sabor, uniformidade, dissolução e suspensão são mantidas; constituindo outro atributo muito importante a ter em conta. A alteração das propriedades físicas como a cristalização, sedimentação ou outros processos físicos podem afetar a

estabilidade (qualidade) da formulação, mas nem sempre contamos com modelos físicos apropriados para realizar os ensaios correspondentes, pelo que é necessário utilizar modelos empíricos. No caso de que algum destes processos ocorra durante o armazenamento, deve-se garantir que, depois de agitar o medicamento individualizado, a formulação volta a recuperar as suas características (23,102).

Quando o efeito terapêutico permanece inalterado falamos de estabilidade terapêutica e quando não ocorre aumento significativo na toxicidade, falamos de estabilidade toxicológica (21). Por último, a estabilidade microbiológica faz referência à esterilidade ou resistência ao crescimento bacteriano de acordo com os requisitos especificados (23,102).

Estudar a estabilidade de uma formulação magistral permite afirmar a eficácia terapêutica da mesma, daí que, os estudos de estabilidade sejam uma parte fundamental de todo o processo de investigação e desenvolvimento de um produto farmacêutico (23,88,102).

No contexto deste trabalho, foi verificado que tanto em Portugal como em Espanha, a especialidade de bosentano para o tratamento da HAP, está comercializada somente em forma de comprimidos revestidos com película, e nas dosagens de 62,5 mg ou 125 mg, o que não satisfaz as necessidades da população pediátrica (103,104). Sendo assim, elaboramos uma formulação oral líquida, concretamente uma suspensão, já que a substância ativa não é solúvel em água (35,98), que já está a ser utilizada nos diferentes hospitais espanhóis. Após ter estudado a sua adequação, culminamos o trabalho com o estudo de estabilidade da mesma.

2.7.1 Aspetos fundamentais para a formulação e estabilidade de uma suspensão

Tal como foi definido anteriormente, as suspensões são sistemas dispersos heterogêneos e termodinamicamente instáveis, nos quais as partículas suspensas têm tendência a sedimentar, originando uma forma sem uniformidade de dose; no entanto, uma suspensão farmacêutica deve apresentar uma dispersão uniforme do pó insolúvel por todo o veículo (25,59,64).

No que diz respeito à formulação, as suspensões apresentam uma série de problemas tais como a humectação; tendo em conta a ausência de solubilidade do fármaco no veículo, é necessário assegurar que todo o pó é molhado de forma

uniforme, daí a importância da utilização de um agente humectante; a sedimentação, já que as partículas sólidas devem sedimentar rapidamente permitindo uma fácil ressuspensão com a mínima agitação; as interações existentes entre partículas, o crescimento de cristais e adsorção das partículas à embalagem. Um conceito muito utilizado no âmbito das suspensões é o fenómeno denominado *caking*; formação de um sedimento aglomerado não redispersível, geralmente como consequência da coagulação e formação de pontes cristalinas entre as partículas. De acordo com a lei de Stokes, as partículas de maior diâmetro apresentam uma sedimentação mais rápida enquanto as partículas mais pequenas tendem a agregar aquando da sedimentação, produzindo este fenómeno. A lei de Stokes refere também que, quanto maior for a viscosidade da fase externa, menor será a velocidade de sedimentação da fase interna (59,64).

Todos estes problemas originam certas dificuldades tecnológicas no momento de formulação de uma suspensão (25,44,59,64).

Sob o ponto de vista farmacêutico, podemos considerar que uma suspensão é estável quando cumpre as seguintes condições:

- mantêm a homogeneidade durante um tempo mínimo; tempo que transcorre entre a agitação do recipiente de acondicionamento e a retirada da dose correspondente;
- o sedimento formado durante a armazenagem seja facilmente resuspendido mediante uma agitação leve;
- a viscosidade deve ser equilibrada de forma que a retirada da dose e a sua aplicação seja fácil, mas que dificulte a sedimentação;
- o tamanho de partícula seja pequeno e homogéneo proporcionando uma textura mais aceitável à formulação (25,59,64,105).

Cabe destacar que o tamanho de partícula da fase dispersa é um parâmetro muito importante que influencia a estabilidade física de uma suspensão, já que afeta diretamente a velocidade de sedimentação, viscosidade e capacidade de floculação do sistema, que, por sua vez, estão relacionados com o comportamento de fluxo, sedimentação e redispersibilidade (25,59,64).

Após a preparação da suspensão é também de extrema importância, o acondicionamento da mesma num recipiente próprio com características que permitam minimizar eventuais alterações da suspensão e dos seus componentes, assim como

facilitar a retirada das tomas a administrar. Deverá utilizar-se um recipiente multidose, estanque, de fecho inviolável e preferencialmente munido de segurança, impedindo a abertura por parte de uma criança. Por último, o recipiente não deve exercer sobre o conteúdo da suspensão nenhuma ação física ou química que possa alterar a sua qualidade (31,59,64).

2.7.2 Caracterização de suspensões

A maior parte dos ensaios de controlo específicos das suspensões são os destinados a avaliar em profundidade a sua estabilidade. De uma forma geral, os ensaios realizam-se no tempo zero e depois de diferentes períodos de armazenagem.

O controlo de qualidade da suspensão final deve permitir avaliar as propriedades físicas da mesma, em termos de variação de peso e volume, redispersibilidade, aspeto, odor, viscosidade e pH. Deve ainda apresentar uma estabilidade física, química e microbiológica, por um período de tempo compatível com a sua utilização a nível hospitalar e/ou ambulatório (31,59,64,106).

Neste trabalho serão avaliados alguns parâmetros tecnológicos da suspensão em questão, proposta pelo HUVR, tais como o tamanho de partícula, as propriedades organoléticas, o pH, redispersibilidade, viscosidade aparente e comportamento reológico. Será também realizado um estudo preliminar de alguns veículos comerciais para a preparação de suspensões, e comparamos com o veículo proposto pelo HUVR, ao qual denominamos “veículo T”. Por último, culminamos o trabalho com o doseamento da preparação mediante espectrofotometria UV e HPLC.

3 Materiais e métodos

3.1 Materiais

3.1.1 Substância ativa

O bosentano mono-hidratado (grau de pureza 100,3 %), lote 161941, boletim analítico número 161941, foi oferecido pela Acofarma Distribución, S.A.. Em relação aos dados químicos, o bosentano apresenta uma massa molecular de 551,6, logP 4,18 e pKa 5,46. Apresenta-se como um pó de cor branca ou amarelada e é pouco solúvel em água e solúvel em dimetilformamida e acetonitrilo (35,85,98,107).



Figura 4 - Aspeto do pó do bosentano mono-hidratado.

3.1.2 Excipientes

As restantes matérias-primas foram adquiridas pela USC e FFUP.

Em relação às funções dos excipientes utilizados na preparação do *veículo T*: a glicerina foi utilizada como agente humectante, a carboximetilcelulose sódica como agente suspensor, o xarope simples como veículo da formulação oral líquida e finalmente, o ácido cítrico foi utilizado como regulador do pH. A água purificada foi

utilizada para preparar a carboximetilcelulose sódica numa concentração de 2 %, dando lugar a uma dispersão coloidal com consistência viscosa.

Os veículos comerciais utilizados para a realização do estudo preliminar da escolha do veículo foram os seguintes: veículo SUSY® (Ministério dos Remédios), veículo SYRSPEND® (Fagron Ibérica) e o veículo para a preparação de suspensões orais isento de açúcar, B9 (FGP). A composição dos mesmos está indicada nas respetivas fichas técnicas e monografia nos Anexos III, IV e V respetivamente (30,108,109).

Os produtos utilizados na preparação das suspensões estão sumariados, com os respetivos número de lote, na Tabela XIV.

Tabela IX - Matérias-primas utilizadas e respetivos lotes.

Matéria-prima	Fornecedor / Lote utilizado
Bosentano mono-hidratado	Acofarma, 161941
Glicerina	Acofarma, 180259
Carboximetilcelulose sódica	Acofarma,180015
Xarope comum	Acofarma, 171257
Ácido cítrico	Acofarma, 171462
Agua purificada	Griffols, BA54AF
Symir®	Ministérios dos Remédios, 1317
Sumir®	Ministérios dos Remédios, 1317
Syrspend® SF	Fagron, 1812150/2
Avicel RC 591	-
Goma Xantana	Acofarma, 170644
Sacarina sódica	Acofarma,180273
Sacarose	Acofarma, 180994

3.1.3 Material de acondicionamento

Os materiais de acondicionamento utilizados foram: frascos de vidro âmbar com conta-gotas de 10 ml, do distribuidor Sirep, lote 240003371; e frascos de vidro âmbar de 100 ml, do distribuidor Sirep, lote 0400262962.



Figura 5 - Frasco de vidro âmbar com conta-gotas de 10 ml e frasco vidro âmbar de 100 ml.

3.1.4 Equipamentos utilizados

Na Tabela XV estão referidos os diferentes equipamentos utilizados e os respetivos modelos.

Tabela XV – Equipamento utilizado.

Equipamento	Modelo
Balança de precisão	Cobos JT 120-AI, Alemanha
Potenciómetro	Hanna® HI5221, Alemanha
Estufa	Heraeus, Alemanha
Refrigerador	LIEBHERR LKUV 1613, Alemanha
HPLC	Agilent 1260 series HPLC-PAD System, EUA
Agitador magnético	IKA C-MAG HS 7
Misturador	Unguator® EMP, Alemanha
Turboagitador	Heidolph RZR 2041
Reómetro rotacional	Malvern Kinexus lab+
Espectrofotómetro UV-Vís	Jasco V-650, Japão
Difratómetro laser	Mastersizer 3000 - Hydro EV, Malvern, Worcestershire, Reino Unido

3.2 Métodos

3.2.1 Tamanho das partículas

Para a avaliação do tamanho das partículas da fórmula testada, utilizou-se o difratômetro laser Mastersizer 3000 – Hydro EV (Figura 6). Este aparelho usa a técnica de difração a laser para medir distribuições de tamanho de partícula de 10 nm até 3,5 mm. Neste teste, como mencionado na monografia, um laser incide sobre as partículas em estudo, havendo dispersão da luz, em vários ângulos, pelas mesmas. O ângulo de dispersão, segundo o modelo de Mie, permite obter o tamanho da partícula expresso em diâmetro da esfera equivalente ao volume (31,110). As condições de ensaio para a medição do tamanho foram as citadas na Tabela XVI.

Tabela XVI – Condições do ensaio de análise do tamanho das partículas.

Índice de refração	1,5
Índice de absorção	0,01
Densidade	1 g/cm ³
Dispersante	Água
Índice de refração da água	1,33

Para proceder ao ensaio, a amostra foi adicionada a um *gobelet* contendo o meio dispersante, até atingir um nível de obscuração de 5 a 10%. Por cada amostra, o aparelho fez 5 leituras do tamanho das partículas e apresentou a média, o desvio padrão e o coeficiente de variação. O resultado traduz-se num gráfico de densidade em volume (%) em função do tamanho das partículas, em três valores, Dv10, Dv50 e Dv 90 (percentil 10, percentil 50 e percentil 90).



Figura 6 – Mastersizer 3000 – Hydro EV.

3.2.2 Reologia

O veículo proposto pelo HUVR para a elaboração da suspensão de bosentano está constituído por xarope comum e foi denominado como *veículo T*. No entanto, foi efetuada uma pesquisa bibliográfica de veículos comerciais, previamente preparados, utilizados na formulação de preparações extemporâneas, para a posterior caracterização reológica dos mesmos, finalizando com uma comparação das suas propriedades com as do *veículo T*, de modo a escolher o que melhor se adapta à população pediátrica, tendo em conta as suas particularidades.

A reologia é definida como o ramo da física que estuda como se deformam e fluem os materiais quando são submetidos a uma tensão, sob determinadas condições termodinâmicas e ao longo de um intervalo de tempo (59,64). Para que um fluxo de deformação ocorra é necessário que seja aplicada uma determinada força (F), numa determinada área (A), à qual chamamos tensão de corte (σ), expressa pela unidade Pascal, do Sistema Internacional de Unidades (SI). A razão de corte ($\dot{\gamma}$), expressa pela unidade s^{-1} , será definida pelo gradiente de velocidade, que avalia o deslocamento em função do tempo. Então, a viscosidade (η) será o coeficiente de proporcionalidade entre a tensão de corte e a razão de corte, sendo expressa pela unidade Pascal.segundo (Pa.s).

Através da análise do comportamento mecânico decorrente da relação entre a razão de corte e a tensão de corte, os fluidos podem ser classificados como Newtonianos ou não-Newtonianos. Dentro dos fluidos não-Newtonianos podem

aparecer três comportamentos diferentes (Figura 7) nomeadamente dilatantes, pseudoplásticos ou plásticos (59,64,111).

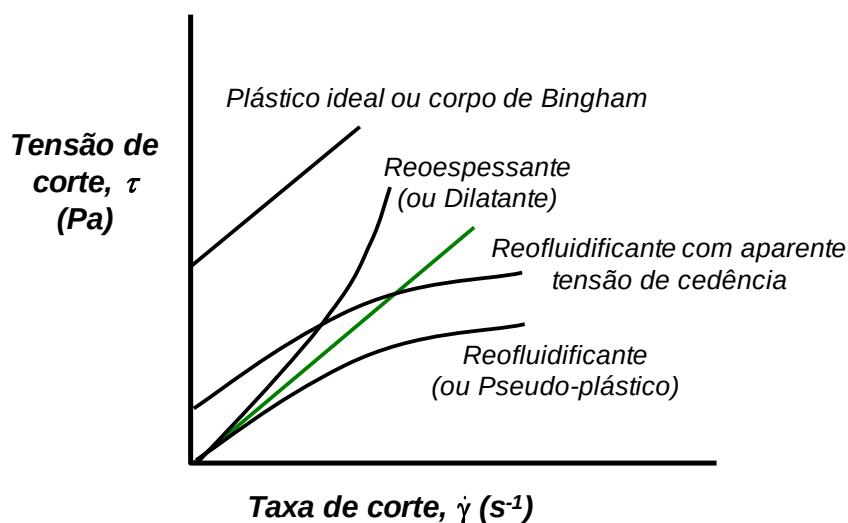


Figura 7 – Comportamentos reológicos dos fluidos.

O comportamento pseudoplástico apresenta-se muitas vezes em sistemas semissólidos que contenham componentes poliméricos, devido à existência de interações intermoleculares entre as cadeias de polímeros, conforme pode ser visto na Figura 8. Quando uma tensão é aplicada sobre estes materiais, a deformação inicialmente ocorre com dificuldade, mas torna-se progressivamente mais fácil com o aumento da tensão aplicada. O comportamento pseudoplástico apresenta uma zona constante para taxas de deformação inferiores, chamada de primeira região Newtoniana, onde os rearranjos microscópicos na estrutura do material podem estar no início da manutenção do equilíbrio e, conseqüentemente, da viscosidade. Quando a razão de corte é elevada, atinge-se uma segunda zona Newtoniana, onde a viscosidade se torna constante, associada à destruição das ligações intermoleculares, ocorrendo a diminuição da viscosidade (111).

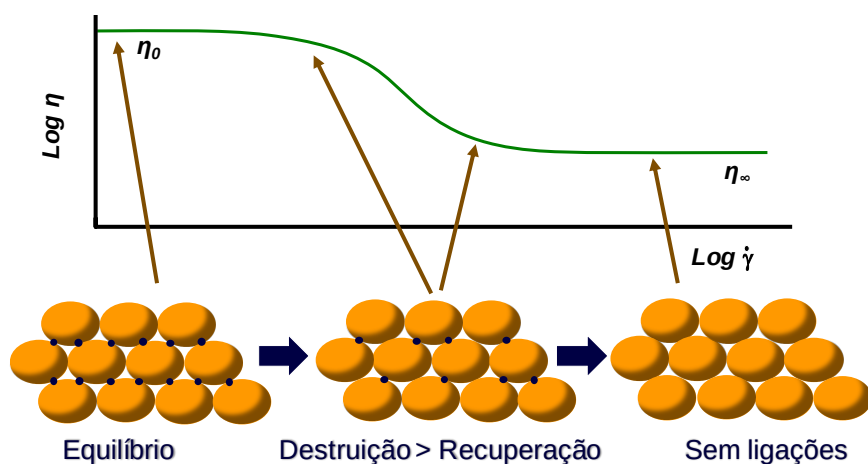


Figura 8 – Interações intermoleculares dos componentes nos materiais pseudoplásticos.

3.2.2.1 Seleção do veículo

Para o estudo do comportamento reológico dos veículos foi utilizado o reômetro rotacional Kinexus lab+ (Malvern, Reino Unido) criado para a obtenção de testes reológicos de rigor e confiáveis, com o uso de um *software*, rSpace (Malvern, Reino Unido), que oferece flexibilidade total de configuração do ensaio, orientada para medições robustas e de controlo de qualidade. Este reômetro atua sob a amostra em estudo numa razão de deformação controlada, permitindo obter resultados das suas propriedades de fluxo, como a viscosidade a partir de ensaios de fluxo, e das propriedades dinâmicas, como modelos de viscoelasticidade e ângulo de fase a partir de ensaios oscilatórios (111).



Figura 9 – Reômetro rotacional Malvern Kinexus lab +.

Em seguida, deve-se proceder à escolha do tipo de teste, que pode ser rotacional ou oscilatório, conforme demonstrado na Figura 10. Os veículos em causa foram previamente caracterizados utilizando testes rotacionais para analisar a viscosidade em função da razão de corte e a tixotropia. O veículo escolhido foi posteriormente melhor caracterizado utilizando testes oscilatórios para analisar a viscosidade em função do varrimento de frequências e o efeito da temperatura num intervalo de temperatura pré-estabelecido. Para estes testes oscilatórios foi previamente realizado o teste de varrimento de amplitudes para determinar o limite de região viscoelástica linear (LVER) (59,64,111).

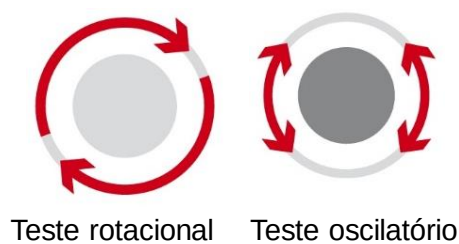


Figura 10 - Tipos de testes de avaliação do comportamento reológico.

Os testes rotacionais podem ser realizados definindo como constante a razão de corte, que permite a caracterização de materiais essencialmente dependentes da velocidade de fluxo, ou os que definem como constante a tensão de corte. Já os testes oscilatórios são aplicados em materiais com comportamento viscoelástico (elástico e viscoso), permitindo obter medições de componentes como o módulo elástico, o módulo viscoso e a viscosidade em função da razão de corte (111).

A tensão exercida sobre a amostra pode ser do tipo normal, com aplicação de uma tensão perpendicular, ou de corte, onde se aplica uma tensão tangencial (111).

3.2.2.1.1 Viscosidade em função da razão de corte

Para a realização deste teste é aplicada uma razão de corte com variação de intensidade durante um período de tempo determinado, e podemos observar se existem alterações na viscosidade do sistema. O teste foi realizado três vezes para cada veículo, e as condições do ensaio estão representadas na Tabela XVII.

Tabela XVII – Condições do ensaio de viscosidade em função da razão de corte.

Razão de corte inicial (s^{-1})	0,01
Razão de corte final (s^{-1})	100
Tempo (s)	120
Amostras por década	10

3.2.2.1.2 Grau de tixotropia

A tixotropia pode ser definida como a propriedade de um material consistente em tornar-se menos viscoso quando maior é o tempo que está a fluir (59,64,111). Este termo tixotropia significa “mudança pelo toque”, provem das *palavras gregas: thixis (agitação) e trepo (mudança)* e foi dado para designar a propriedade que certos materiais apresentam de modificar a sua estrutura interna por agitação retomando-a por repouso. De forma geral, todos os materiais que exibem um fluxo pseudoplástico costumam apresentar, em maior ou menor medida, um certo grau de tixotropia (59,64,111).

Assim mesmo, se o sistema apresenta tixotropia, a sua viscosidade em repouso será elevada favorecendo assim a sua estabilidade, no entanto basta um período de tempo curto para que a mesma diminua, e se mantenha em valores relativamente

pequenos durante o tempo necessário para a sua utilização. Uma vez finalizada a agitação e ao fim de um certo tempo, o sistema recupera a sua viscosidade inicial. De um ponto de vista reológico, interessa-nos que o sistema apresente fluxo pseudoplástico acompanhado de tixotropia (59,64).

Uma das formas de avaliar o grau tixotrópico é realizar um ensaio de 3 etapas de deformação (Figura 11):

- Primeira etapa: taxa de deformação baixa, semelhante ao estado de repouso.
- Segunda etapa: aplicação, durante um período de tempo determinado, de uma taxa de deformação elevada para a destruição da estrutura da matéria.
- Terceira etapa: taxa de deformação baixa igual à primeira etapa para que se possa avaliar a recuperação da viscosidade.

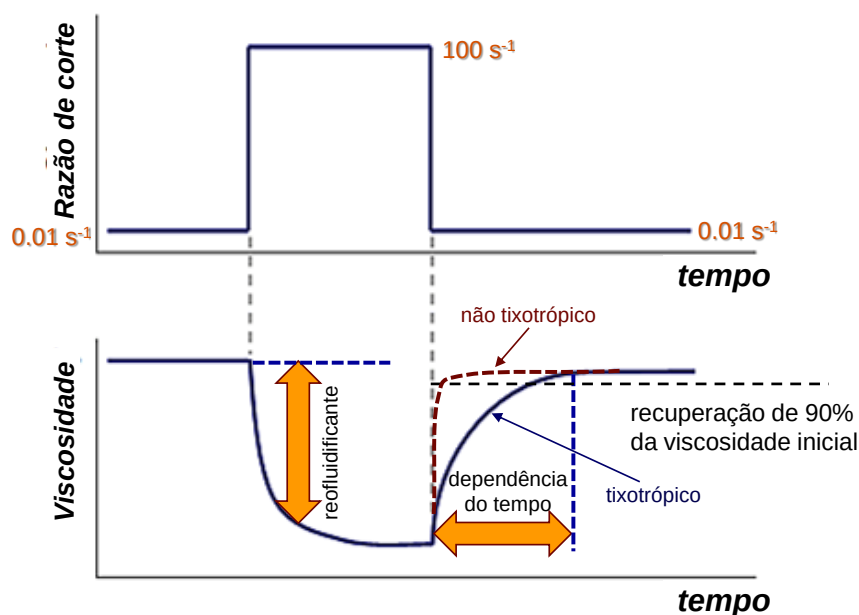


Figura 11 – Esquematização do ensaio de tixotropia em 3 etapas.

O grau de tixotropia é então avaliado pelo tempo para recuperação da viscosidade em 90% e um sistema é mais tixotrópico se demora mais tempo a recuperar a sua viscosidade inicial (111). As condições do ensaio estão representadas na Tabela XVIII.

Tabela XVIII – Condições do ensaio de análise do grau de tixotropia.

	Primeira etapa	Segunda etapa	Terceira etapa
Razão de corte (s^{-1})	0,1	100	0,1
Tempo (s)	60	30	600
Intervalo (s)	5	5	5

3.2.2.2 Caracterização do veículo escolhido

3.2.2.2.1 Varrimento de amplitudes

O teste de varrimento de amplitudes é um teste oscilatório com movimentos de ciclos contínuos aplicado para determinar o limite de região viscoelástica linear (LVER). A região viscoelástica linear é aquela em que a amostra responde à força ou à tensão aplicada de uma forma homogênea, isto é, a tensão e a deformação estão relacionadas linearmente e o comportamento do fluido pode ser descrito como uma simples função do tempo. Este teste aplica uma amplitude de deformação crescente, determinando a seguir a deformação máxima que a amostra é capaz de suportar, como demonstrado na Figura 12, recuperando integralmente as suas características iniciais. Este teste serve de parâmetro a ser adotada noutros ensaios reológicos oscilatórios, uma vez que define o limite máximo da região de deformação. O teste foi realizado uma única vez, nas condições apresentadas na Tabela XIX.

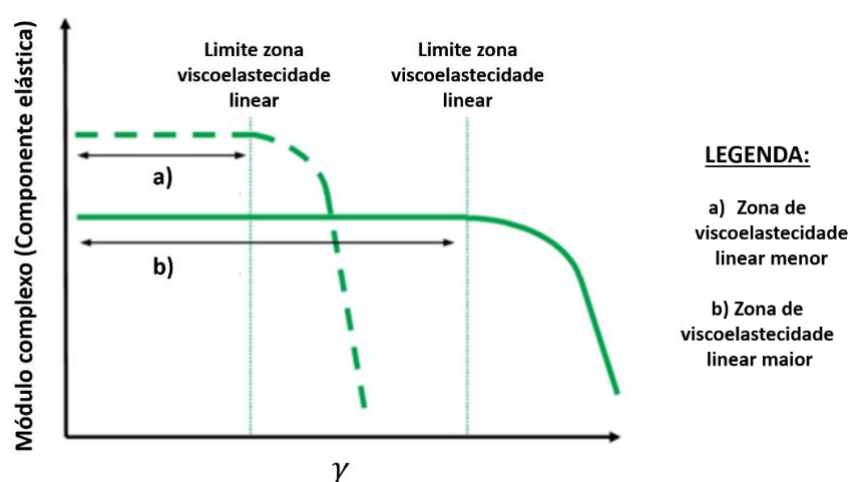


Figura 12 - Região de viscoelasticidade linear [111].

Tabela XIX – Condições do ensaio para ensaio de varrimento de amplitudes.

Deformação inicial (%)	0,01
Deformação final (%)	100
Frequência (Hz)	1,00
Amostras por década	10

3.2.2.2 Varrimento de frequências

A avaliação da tensão de corte em função da frequência deve ser realizado através do teste de varrimento de frequências na região de viscoelasticidade linear (determinada anteriormente), onde se garante a proporcionalidade entre a tensão e a deformação, aplicando uma amplitude (deformação) na qual a microestrutura do material não fica comprometida.

Um ensaio oscilatório de varrimento de frequências utiliza determinada taxa de corte em diferentes frequências e permite obter diversos parâmetros importantes para a classificação reológica dos materiais, nomeadamente: módulo viscoso (ou de perda, G''), módulo elástico (ou de armazenamento, G'), ângulo de fase (δ) e viscosidade complexa (η^*). O parâmetro módulo complexo (G^*) é uma medida da resistência do material e o seu valor é dado através da inclinação da curva da tensão de corte versus a razão de corte na região elástica, sendo expresso em N/m^2 (59,64,111). As relações entre estes parâmetros são as seguintes: $G' = G^* \times \cos \delta$ e $G'' = G^* \times \sin \delta$. Para os líquidos aparentes, em alta frequência predomina o módulo elástico (G'), ou seja, apresenta propriedades sólidas ($\delta < 45^\circ$), já em frequências mais baixas predomina o módulo viscoso (G''), ou seja, propriedades líquidas ($\delta > 45^\circ$). Para os sólidos aparentes, o módulo elástico (G') é independente da frequência e o módulo viscoso (G'') aumenta com esta (59,64,111).

O ensaio foi repetido três vezes para o veículo escolhido, nas condições apresentadas na Tabela XX.

Tabela XX - Condições do ensaio para varrimento de frequências.

Frequência inicial (Hz)	10,0
Frequência final (Hz)	0,1
Deformação (%)	0,25
Amostras por década	10

3.2.2.2.3 Efeito da temperatura

O teste de temperatura foi realizado num intervalo de temperatura pré-estabelecido (15° a 50° C) e permite a análise do comportamento do veículo escolhido quando submetido a diferentes condições de aquecimento e arrefecimento. O teste foi realizado nas condições demonstradas na Tabela XXI. O ensaio foi realizado uma vez e repetido na mesma amostra passado pouco tempo.

Tabela XI - Condições do ensaio do efeito da temperatura.

Temperatura inicial (° C)	15,0
Temperatura final (° C)	50,0
Taxa de rampa (° C/min)	2,0
Frequência (Hz)	1,0
Deformação (%)	0,25
Intervalo (s)	5

3.2.3 Preparação dos veículos

3.2.3.1 Método de preparação do veículo SUSY®

O veículo SUSY® é composto por dois veículos denominados Sumir®, veículo suspensor, e o Symir®, veículo xarope. Não necessitam qualquer preparação prévia, já que estão prontos a ser utilizados. O efeito sinérgico dos dois componentes permite a preparação de soluções e suspensões orais, com doses homogêneas (108).

Para a elaboração de uma suspensão oral com este veículo, simplesmente devemos ter presente que os dois veículos foram estudados e testados para serem utilizados sempre na proporção de 50/50, ou seja, para uma preparação de 100 ml devemos utilizar 50 ml de Sumir® e 50 ml de Symir® (108).

Para a realização dos ensaios reológicos preparamos 100 ml do veículo SUSY®, tal como indicado anteriormente.



Figura 13 - SUSY[®] System; veículo Sumir[®] e veículo Symir[®].

3.2.3.2 Método de preparação do veículo SYRSPEND[®] SF

O veículo Syrspend[®] SF é um veículo destinado à preparação de formas farmacêuticas orais líquidas, pronto a utilizar. Não necessita qualquer preparação prévia. Simplesmente necessitamos recolher o volume desejado.

Para a realização dos ensaios reológicos recolhemos 100 ml do veículo Syrspend[®] SF, medidos numa proveta de vidro.



Figura 14 – Veículo Syrspend[®] SF.

3.2.3.3 Método de preparação do veículo B9

Para a preparação do veículo B9, foi seguida a monografia do FGP, que está presente como Anexo V.

3.2.3.4 Método de preparação do veículo T

O veículo T, cuja composição está referida na Tabela XXIII, foi preparado mediante o *modus operandi* seguinte:

- i. Pesar na balança de precisão a quantidade necessária de sacarose e água purificada para a preparação do xarope comum e transferir para um matraz de vidro.
- ii. Aquecer e agitar, com a ajuda de um turboagitador, o matraz de vidro para acelerar a dissolução da sacarose na água purificada. Uma vez completada a dissolução, proceder à filtração da mesma.
- iii. Pesar na balança de precisão, a quantidade necessária de carboximetilcelulose sódica e glicerina.
- iv. Preparar o gel de carboximetilcelulose sódica 2% com água purificada, utilizando um misturador.
- v. Adicionar ao gel fluido originado anteriormente a quantidade de glicerina e novamente com a ajuda do misturador, agitar até obter total homogeneidade do mesmo.
- vi. Transferir a mistura para uma proveta graduada e completar o volume final com o xarope comum elaborado previamente.
- vii. Manter em agitação durante 15 minutos.
- viii. Embalar em frasco de vidro âmbar e etiquetar corretamente o veículo.

Tabela XI - Composição do veículo T.

Matéria-prima	Quantidade
Glicerina	20 ml
Carboximetilcelulose sódica 2%	40 ml
Xarope comum	q.b.p. 100 ml
Ácido cítrico	q.b.p. pH=4

Tabela XXIII – Composição do xarope comum do FGP (B.7).

Matéria-prima	Quantidade
Sacarose	66,7 g
Água purificada	33,3 g

3.2.4 Método de preparação da suspensão

A composição da suspensão oral de bosentano elaborada está representada na Tabela XXIV. A preparação da mesma foi orientada no sentido de reproduzir as condições de trabalho disponíveis na generalidade das farmácias hospitalares. Para isso, seguiu-se o protocolo de trabalho do Formulário Nacional Espanhol conforme o estabelecido nas “*Normas de correcta elaboración de las fórmulas magistrales*” e o documento de “Boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar” (29,89).

Dado que parte do trabalho foi realizado na USC e outra parte na FFUP, foi necessário preparar a suspensão estudada duas vezes. Assim mesmo, de forma geral, o procedimento de preparação foi semelhante, sendo a única diferença significativa o facto de utilizar xarope comum previamente preparado ou a prévia preparação do mesmo de acordo com a monografia do mesmo do FGP.

Modus operandi utilizado na USC (Suspensão 1):

- i. Pesar na balança de precisão, a quantidade necessária de bosentano mono-hidratado, carboximetilcelulose sódica e glicerina.
- ii. Num almofariz de porcelana pulverizar o bosentano mono-hidratado até obter um pó fino, transferir o pó final para um almofariz de vidro e finalmente adicionar em pequenas porções a glicerina até obter uma pasta homogénea.
- iii. Preparar o gel de carboximetilcelulose sódica 2% com água purificada, utilizando um misturador.
- iv. Adicionar o gel fluido originado anteriormente à pasta homogénea formada pelo bosentano e glicerina, e novamente com a ajuda do misturador, agitar até obter total homogeneidade do mesmo.
- v. Transferir a mistura para uma proveta graduada e completar o volume final com o xarope comum.
- vi. Para regular o pH transferir a suspensão para um *gobelet* e, mantendo em agitação com a ajuda de um agitador magnético, adicionar o ácido cítrico até alcançar um pH=4.
- vii. Manter em agitação durante 15 minutos.
- viii. Embalar em frasco de vidro âmbar e etiquetar corretamente a formulação.

Modus operandi utilizado na FFUP (Suspensão 2):

- i. Pesar na balança de precisão a quantidade necessária de sacarose e água purificada para a preparação do xarope comum e transferir para um matraz de vidro.
- ii. Aquecer e agitar, com a ajuda de um turboagitador, o matraz de vidro para acelerar a dissolução da sacarose na água purificada. Uma vez completada a dissolução, proceder à filtração da mesma.
- iii. Pesar na balança de precisão, a quantidade necessária de bosentano mono-hidratado, carboximetilcelulose sódica e glicerina.
- iv. Num almofariz de porcelana pulverizar o bosentano mono-hidratado até obter um pó fino, transferir o pó final a um almofariz de vidro e finalmente adicionar em pequenas porções a glicerina até obter uma pasta homogênea.
- v. Preparar o gel de carboximetilcelulose sódica 2% com água purificada, utilizando um misturador.
- vi. Adicionar o gel fluido originado anteriormente à pasta homogênea formada pelo bosentano e glicerina, e novamente com a ajuda do misturador, agitar até obter total homogeneidade do mesmo.
- vii. Transferir a mistura para uma proveta graduada e completar o volume final com o xarope comum elaborado previamente.
- viii. Para regular o pH transferir a suspensão para um *gobelet* e, mantendo em agitação com a ajuda de um agitador magnético, adicionar o ácido cítrico até alcançar um pH=4.
- ix. Manter em agitação durante 15 minutos.
- x. Embalar em frasco de vidro âmbar e etiquetar corretamente a formulação.

Tabela XXIV - Composição da suspensão oral de bosentano.

Matéria-prima	Quantidade
Bosentano mono-hidratado	6,25 mg
Glicerina	20 ml
Carboximetilcelulose sódica 2%	40 ml
Xarope comum	q.b.p. 100 ml
Ácido cítrico	q.b.p. pH=4

Para os estudos realizados na USC foram elaborados 2 lotes, A e B, sendo cada um constituído por 5 alíquotas de 10 ml e armazenados em 3 condições diferentes: temperatura ambiente (25°C), em frigorífico (5°C $\pm$ 3°C) e em estufa (40 °C $\pm$ 2°C/60% HR $\pm$ 5% HR) durante 30 dias. Para cada lote foram guardados dois frascos em condições de temperatura ambiente, condições de refrigeração e estufa, que foram abertos somente no último dia de doseamento.

Para os estudos realizados na FFUP foram elaborados 3 lotes, A, B e C, sendo cada um constituído por 6 alíquotas de 100 ml e armazenados em 3 condições diferentes: temperatura ambiente (25°C), em frigorífico (5° C $\pm$ 3° C) e em estufa (40 °C $\pm$ 2°C/60% HR $\pm$ 5% HR) durante 30 dias.

Foi realizado um controlo da qualidade da formulação final incluindo uma verificação do peso, características organoléticas, viscosidade, redispersibilidade, tamanho de partícula dispersa e pH (28,30,31).

As especificações da suspensão, após preparação, e durante o período de utilização, são as seguintes:

- Verificação do volume (+- 10%): 100 ml
- Características organoléticas: cor branca, inodoro
- Redispersabilidade: boa
- Tamanho de partícula dispersa: pequena
- pH: 4.

3.2.5 Caracterização da suspensão

Tendo em conta as características dos medicamentos manipulados, quando é aplicável segue-se a *European guideline on stability of existing active substances and*

related finished products. O doseamento mediante HPLC, a avaliação das características organoléticas e a medição do pH foram realizados após preparação e ao fim de 7, 15 e 30 dias. Os restantes parâmetros monitorizados para avaliar a estabilidade físico-química da formulação tais como o doseamento por espectrofotometria UV, caracterização reológica e medição do tamanho de partículas foram realizados após preparação e ao fim de 3, 5, 7 e 10 dias.

3.2.5.1 Características organoléticas

Nos tratamentos orais as características organoléticas são cruciais para a adesão terapêutica. As recomendações da EMA em relação aos Planos de Investigação Pediátrica (PIP) assinalam a importância do controlo dos mesmos no desenvolvimento de formulações orais líquidas para pediatria (13,112).

As características organoléticas avaliadas durante os ensaios de estabilidade foram o aspeto (limpidez; possível existência de partículas em suspensão), cor e cheiro da suspensão.

3.2.5.2 Avaliação do pH

O valor do pH das formulações preparadas foi determinado aos 0, 7, 15 e 30 dias, nas diferentes temperaturas de conservação, de acordo com o método descrito na FP 9, utilizando o aparelho Hanna® HI5221, Alemanha.

Uma variação significativa do pH sobre o valor adequado para cada formulação poderia indicar uma possível degradação da preparação ou também uma elaboração errónea.

3.2.5.3 Doseamento

3.2.5.3.1 Cromatografia líquida

Geralmente, a cromatografia líquida de alta resolução, HPLC, é o método de eleição quantificar a substância ativa nos estudos de estabilidade, já que separa a mesma dos possíveis produtos de degradação.

A quantificação da substância ativa foi realizada mediante cromatografia líquida de alta resolução (HPLC) utilizando um cromatógrafo Agilent 1260 series HPLC-PAD System, com velocidade de fluxo de 1 ml/min, volume de injeção 20 µL e eluição

isocrática da fase móvel composta por água e metanol na proporção de 40:60, nos dias 0, 7, 15 e 30 nas diferentes temperaturas de estudo.

Como fase estacionária utilizou-se uma coluna Zorbax Eclipse Plus C18 (4,6 x 50 mm, com diâmetro de partícula de 5 μ m, Agilent) a 40°C.



Figura 15 – Cromatógrafo Agilent 1260 series HPLC-PAD System.

O método desenvolvido foi validado seguindo a International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), em termos de linearidade, precisão e exatidão (106).

A linearidade representa a proporcionalidade entre a concentração do analito e a resposta no intervalo de concentrações do produto utilizado, para as quais o método é satisfatório.

A precisão é o grau de dispersão entre os valores obtidos ao determinar um analito num ensaio realizando várias réplicas. É expressada como desvio padrão (DP) ou desvio padrão relativo ou coeficiente de variação (CV). Um método é considerado preciso se os valores de CV (%) são inferiores a 10 %.

A exatidão representa o grau de concordância entre o valor médio e o valor considerado como verdadeiro. Indica a capacidade do método analítico para dar resultados mais parecidos possíveis ao valor verdadeiro.

Foram preparadas três soluções padrão (ver Tabela XXV) de concentração 125 µg/ml em acetonitrilo, a partir das quais se elaboraram mediante dissolução seriada outras quatro concentrações que foram as utilizadas na elaboração das curvas de calibração. As três curvas de calibração apresentaram pendentes idênticas e uma ordenada na origem que inclui o valor 0 no seu intervalo de confiança, o que indica ausência de sesgo ou erro sistemático.

Tabela XXV – Soluções padrão utilizadas para a curva de calibração do bosentano mono-hidratado; Suspensão 1.

	Solução A	Solução B	Concentração
P1	0	2 ml	125 µg/ml
P2	1	P1 1ml	62,5 µg/ml
P3	1	P2 1ml	31,25 µg/ml
P4	1	P3 1ml	15,62 µg/ml
P5	1	P4 1ml	7,81 µg/ml

Solução A: 99 ml acetonitrilo + 1 ml água

Solução B: 0,0125g bosentano + 10 ml solução A

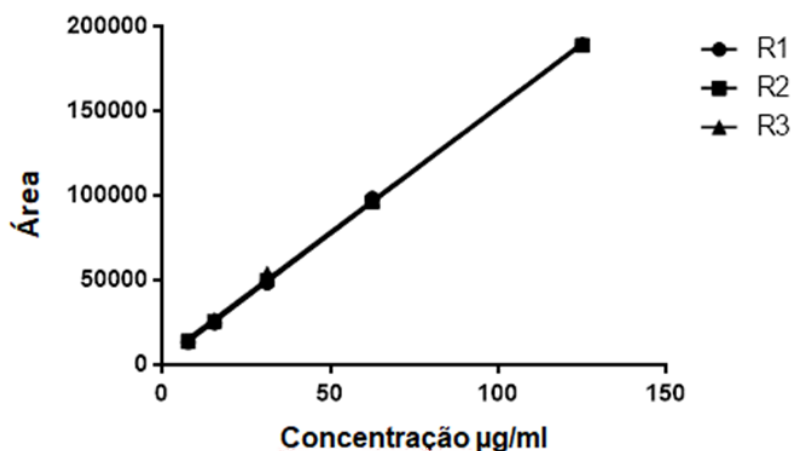


Figura 16 – Regressão linear da curva de calibração por HPLC.

Foi calculada a equação final a partir dos valores das 3 curvas de calibração:

$$y = 1492,4x + 3246,47 \quad R^2 = 0,999$$

A precisão e a exatidão do método foram verificadas analisando as três soluções de referência por triplicado, obtendo-se um coeficiente de variação entre 5,8 e 7,1 %, todos inferiores a 10 %, considerando-se então a precisão do método adequada. Também foram determinadas as percentagens de recuperação do analito, obtendo-se um valor médio de 100,7 % e um desvio de 1,4 %, não sendo observadas diferenças significativas entre o valor obtido e os 100 %, o que confirma a exatidão do método.

Não foi determinado o limite de quantificação e de detecção do método já que as concentrações que se estudam são muito superiores a esses limites.

A toma das amostras foi realizada mediante o seguinte procedimento:

1. Agitação da suspensão com equipamento vórtex;
2. Diluição 1/100: 100 µl da suspensão, medidos com uma micropipeta, em 10 ml de acetonitrilo medidos em proveta;
3. Homogeneização em vórtex da amostra diluída;
4. Recolha de 1 ml da amostra e posterior filtração mediante um filtro de 0,22 micras.
5. Transferência para um vial de vidro e posterior medição do pH e doseamento em HPLC.

3.2.5.3.2 Espectrofotometria UV-Vis

A quantificação da substância ativa também foi realizada por espectrofotometria UV-Visível utilizando um espectrofotômetro Jasco V-650 (Figura 17), nos dias 0, 3, 5 e 10 nas diferentes temperaturas de estudo.

Procedeu-se à validação deste método tendo em conta as Guidelines da International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), em termos de linearidade (106).



Figura 17 – Espectrofotômetro Jasco V-650.

A linearidade refere-se à capacidade em obter resultados diretamente proporcionais à concentração do analito na amostra, num determinado intervalo. Este ensaio foi realizado nas soluções padrão de analito e os resultados obtidos foram submetidos a tratamento estatístico de forma a calcular o coeficiente de determinação (R^2) ou o coeficiente de correlação (R) cujo valor máximo é 1; no entanto, segundo as normas da ANVISA (Resolução - RE nº 899, de 29 de Maio de 2003), considera-se como evidência de um ajuste linear dos dados ou que existe uma relação com elevada probabilidade, quando R igual ou superior a 0,98.

Inicialmente procedeu-se ao varrimento das preparações em toda a região espectral electromagnética para detectar o pico máximo de absorção, que foi aos 270 nm. De seguida preparou-se uma solução mãe de 10 mg bosentano mono-hidratado em 100 ml de etanol. A linearidade do método foi determinada por análise de 6 soluções padrão de concentrações de 20%, 40%, 60%, 80%, 100% e 120%, preparadas por diluições adequadas de solução iniciais independentes da solução mãe, tal como indica a tabela XXVI. Verificou-se a linearidade entre a absorbância do bosentano mono-hidrato a 270 nm e respetiva concentração da solução padrão, no intervalo de concentrações referido anteriormente.

Tabela XXVI – Soluções padrão utilizadas para a curva de calibração do bosentano mono-hidrato; Suspensão 2.

Massa (g)	V sol. mãe (mL)	Vol. pipetado (mL)	Vol. final (mL)	Conc (%)	Abs
0,2522	50	0,125	50	20	0,4249
0,2496	50	0,250	50	40	0,8078
0,2506	50	0,375	50	60	1,2180
0,2596	50	0,500	50	80	1,5782
0,2502	50	0,625	50	100	1,8506
0,2503	50	0,750	50	120	2,1324

A equação de regressão linear obtida para a absorvância do bosentano mono-hidratado (y) em função da sua concentração (x) foi a seguinte:

$$y = 0,0172x + 0,1237 \quad R^2 = 0,993$$

A curva de calibração obtida está representada na Figura 18.

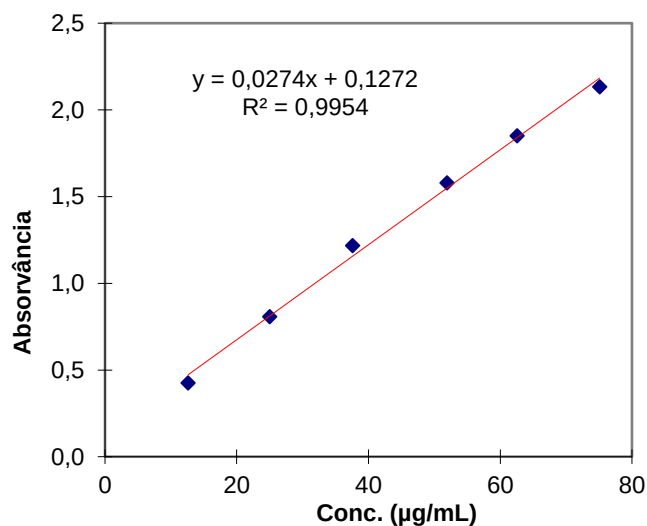


Figura 18 – Regressão linear da curva de calibração por espectrofotometria UV-Vis.

Posteriormente realizamos uma análise complementar da linearidade mediante o gráfico dos resíduos e o teste de Rikilt (Figura 19).

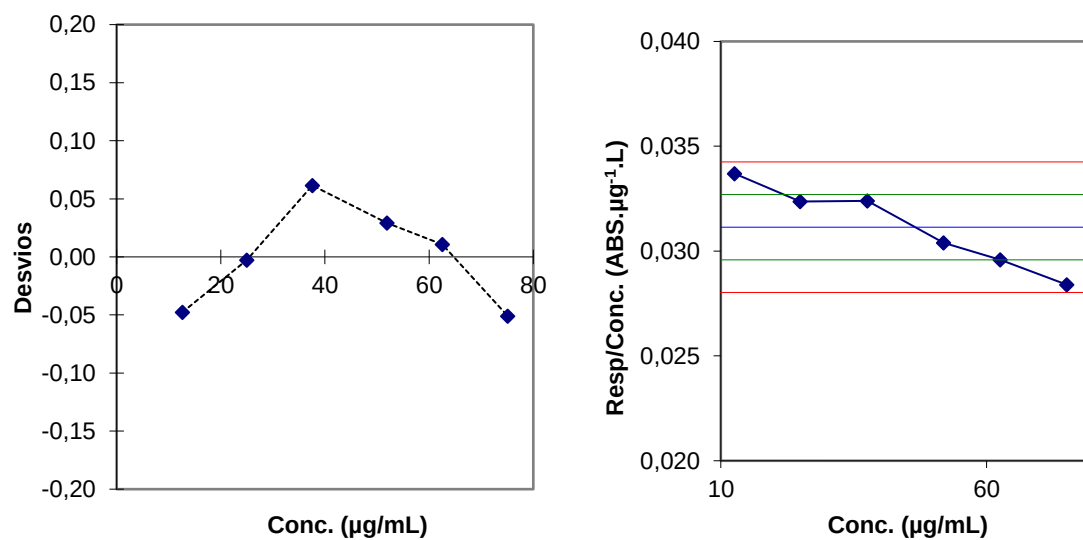


Figura 19 - *Análise da linearidade: a) gráfico dos resíduos; b) teste de Rikilt.*

3.2.5.4 Comportamento reológico da suspensão

Para o estudo do comportamento reológico da suspensão foi também utilizado o reômetro rotacional Malvern Kinexus lab+, nas mesmas condições de ensaio de caracterização do veículo. Foi realizado o teste de viscosidade em função da razão de corte.

4 Resultados e discussão

4.1 Tamanho das partículas

Na Figura 20 estão representados os resultados obtidos na medição do tamanho das partículas do bosetano mono-hidratado recorrendo ao Mastersizer 3000. A dispersão do pó no líquido dispersante apresentou algumas dificuldades e por isso foi analisado com e sem ultrassons (US).

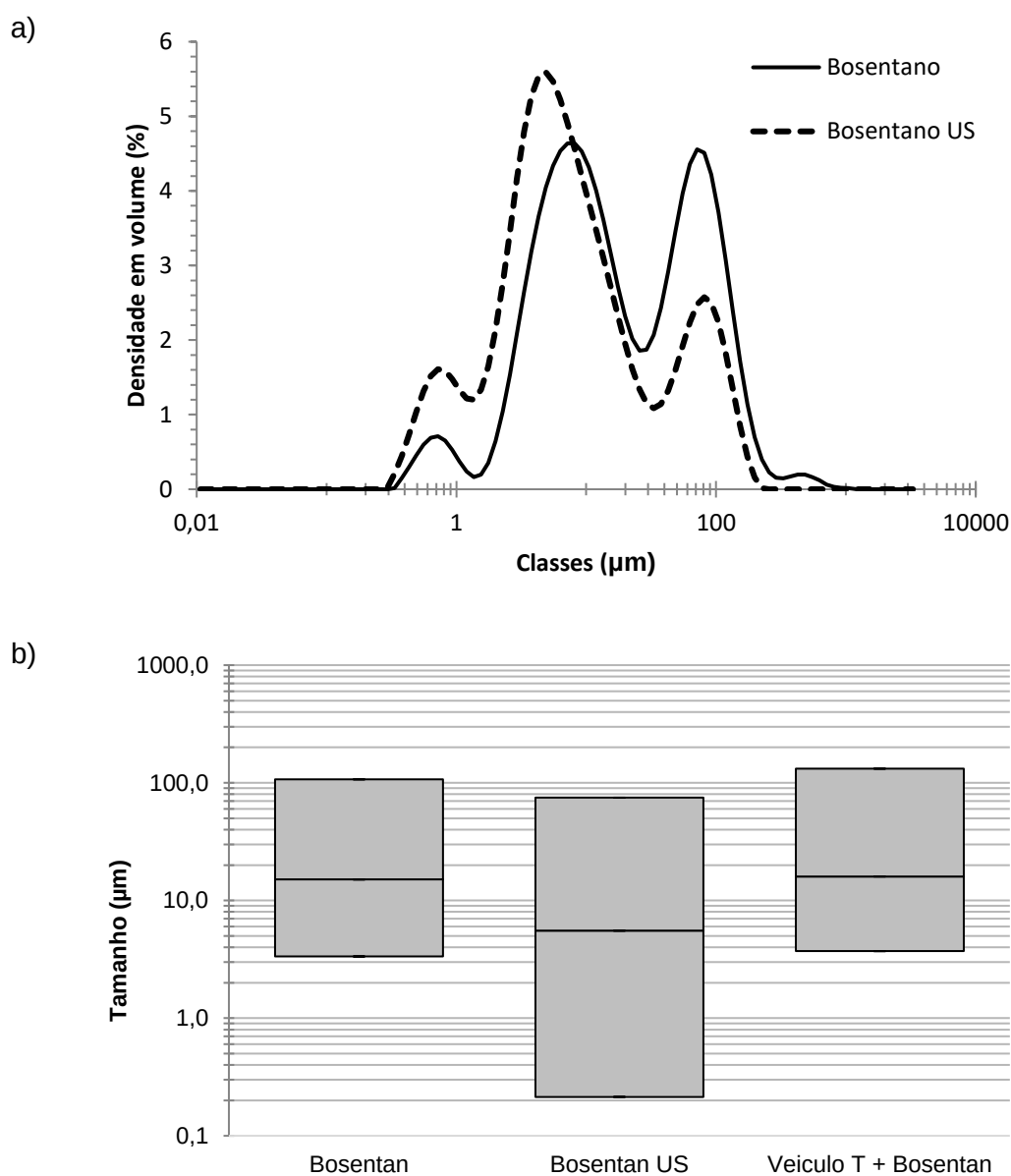


Figura 20 – a) Distribuição do tamanho das partículas (densidade de volume vs. classes) do fármaco; b) Tamanho das partículas do bosetano matéria-prima e após a

incorporação no veículo T (parte inferior dos retângulos representa o Dv10, a linha no centro representa o Dv50 e no topo do retângulo representa o Dv90).

Como pode ser visto na Figura 20 a) o pó do bosentano mono-hidratado apresentou um tamanho de partículas muito disperso e multimodal, variando entre 0,4 e 200 μm . A utilização de ultrassons (100% durante 60 s) levou a uma melhor dispersão do pó desfazendo alguns eventuais aglomerados. Na Figura 20 b) podemos ver que a incorporação do bosentano mono-hidratado no veículo escolhido não afetou o tamanho das suas partículas.

4.2 Estudo preliminar de seleção do veículo

4.2.1 Viscosidade em função da razão de corte

Analizando a Figura 21 podemos concluir que todos os veículos estudados, exceto o xarope comum, são considerados fluidos não-Newtonianos do tipo pseudoplástico já que a viscosidade diminui com o aumento da razão de corte. Pelo contrário, o xarope comum, apresenta um comportamento reológico Newtoniano.

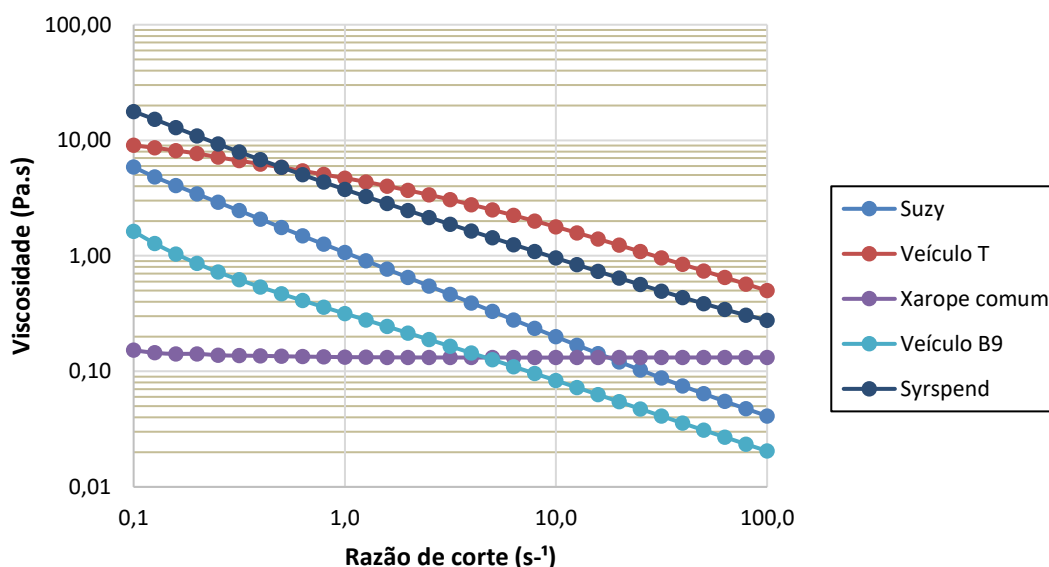


Figura 21 – Gráfico comparativo da viscosidade versus razão de corte de todos os veículos estudados.

Dado que o bosentano mono-hidratado não poderia ser formulado somente com xarope comum, visto que é necessária a elaboração de uma suspensão, foi o veículo

T, constituído por xarope comum e carboximetilcelulose sódica, o veículo selecionado para a realização do presente estudo de estabilidade, uma vez que alia o seu comportamento reológico com a sua disponibilidade, sendo também fácil de preparar, apresenta baixo custo e um longo tempo de conservação. Finalmente cabe destacar também a sua baixa toxicidade. É amplamente utilizado em pediatria como veículo para suspensões devido à alta concentração em açúcar o que melhora o paladar e atua como conservante contra a contaminação microbiológica. Confere elevada viscosidade à suspensão o que facilita a redispersão do fármaco aquando da agitação, e apresenta uma boa capacidade molhante de pós.

Também foi levado em consideração o facto de que a grande maioria dos veículos comerciais encontrados incluíam excipientes tais como conservantes, edulcorantes e co-solventes, não aconselhados para uso em pediatria (4,6,36,44,60).

Tal como podemos observar na Figura 22, o veículo T apresenta uma consistência líquida viscosa considerada adequada. Quando era vertido sobre o prato inferior do reómetro formava uma ponte estável com um estranho comportamento viscoelástico, em que o veículo parecia querer voltar para o recipiente original.

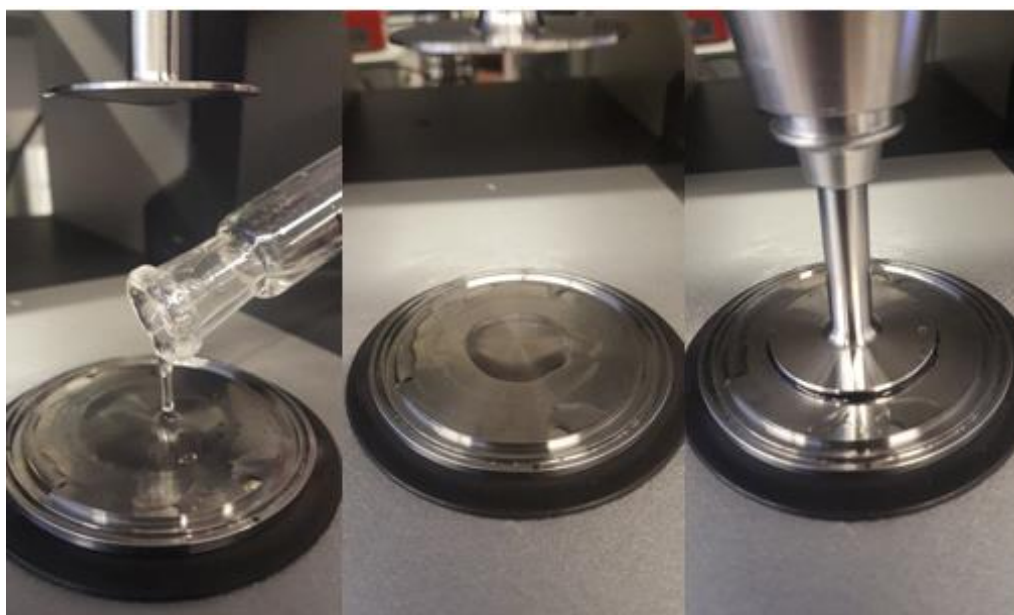


Figura 22 – a) e b) Amostra sendo adicionada sobre o prato inferior, c) Compressão da amostra pelo prato superior.

Na Figura 23 podemos observar o comportamento reológico dos diversos componentes do veículo T comparados com o próprio veículo T. Podemos assim verificar que o veículo T e a dispersão de carboximetilcelulose (CMC) sódica a 2%,

são considerados fluidos não-Newtonianos do tipo pseudoplástico já que a viscosidade diminui com o aumento da razão de corte. Pelo contrário, o xarope comum e a glicerina apresentam um comportamento reológico Newtoniano. O veículo T apresenta uma viscosidade superior a todos os seus componentes, exceto para razões de corte muito elevadas acima de 50 s^{-1} , onde esta é inferior à da glicerina e da dispersão de CMC a 2%. Daqui depreende-se que a viscosidade do veículo T não é devida apenas à soma dos componentes individuais mas existe um efeito complexo entre eles.

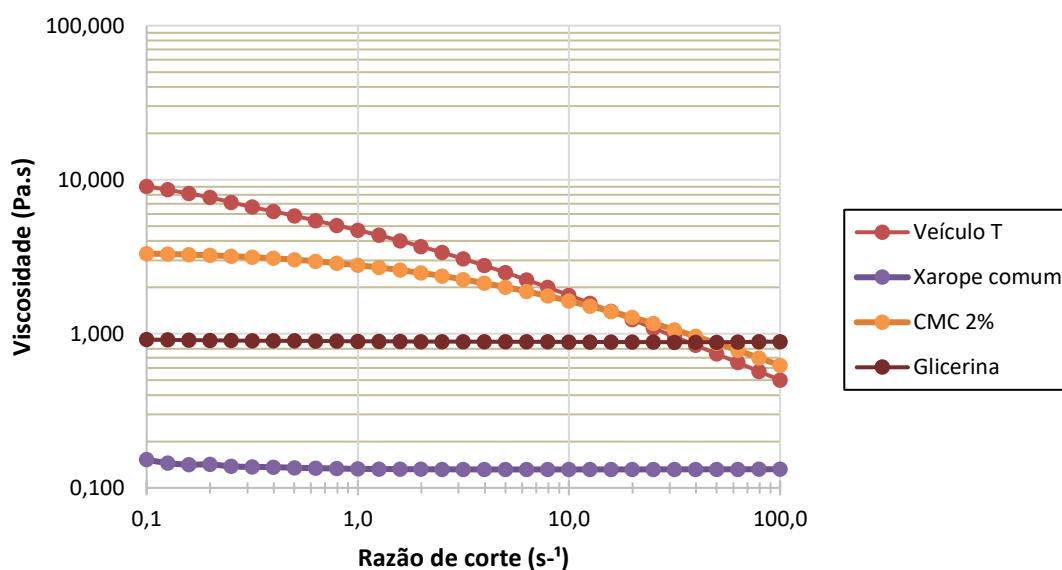


Figura 23 – Gráfico comparativo da viscosidade versus razão de corte dos componentes do veículo escolhido.

4.2.2 Grau de tixotropia

Na Figura 24, conseguimos diferenciar claramente as 3 fases distintas do teste efetuado. Na primeira fase, a tensão de deformação é muito baixa e a viscosidade mantém-se constante; na segunda fase, com elevada tensão de deformação, verifica-se uma rutura das ligações da formulação com uma descida acentuada da viscosidade; na terceira fase, onde são repostas as condições de deformação da primeira fase, verifica-se uma recomposição quase imediata e total da estrutura da formulação. Podemos então concluir que o veículo T não apresenta tixotropia.

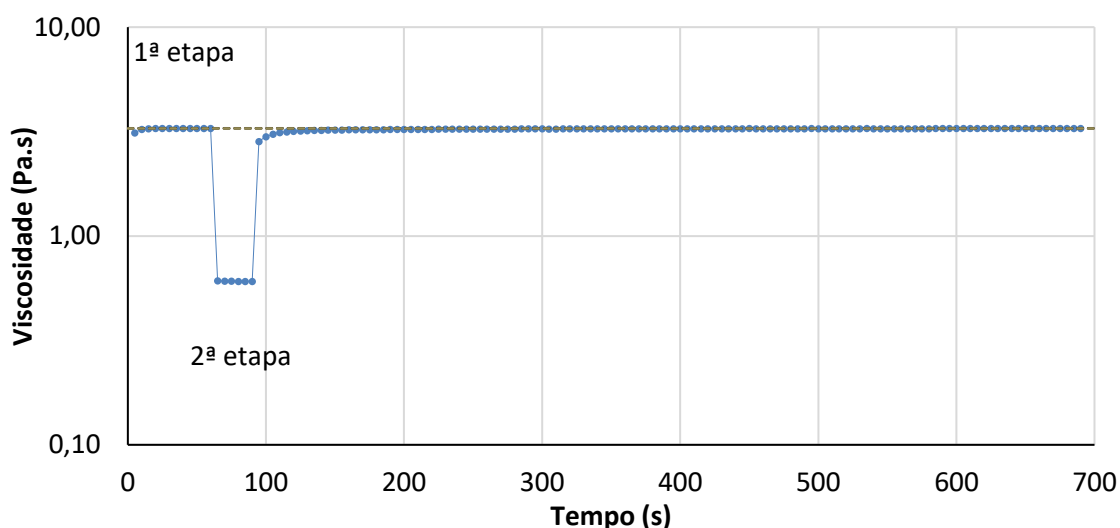


Figura 24 – Gráfico da análise de tixotropia do veículo T.

O veículo Susy e o veículo B9 apresentaram tixotropia. O veículo Syrspend e a dispersão de CMC a 2% não apresentaram tixotropia. Os outros produtos testados que apresentaram comportamento Newtoniano, como o xarope comum e a glicerina, não apresentaram tixotropia como era de esperar (ver Anexo VII).

4.2.3 Caracterização do veículo escolhido

4.2.3.1 Varrimento de amplitudes

Na Figura 25 estão representados o componente viscoso (G''), o componente elástico (G') e o ângulo de fase em função da deformação que se verifica no teste de varrimento de amplitudes. Como se pode verificar, até ao valor de deformação de 12% não há alteração nos componentes G' e G'' . No entanto, por razões de segurança, estabeleceu-se neste trabalho o valor limite de deformação de 0,25%. Também se pode observar que o ângulo de fase se apresenta acima de 45° , o que reforça o carácter líquido do veículo.

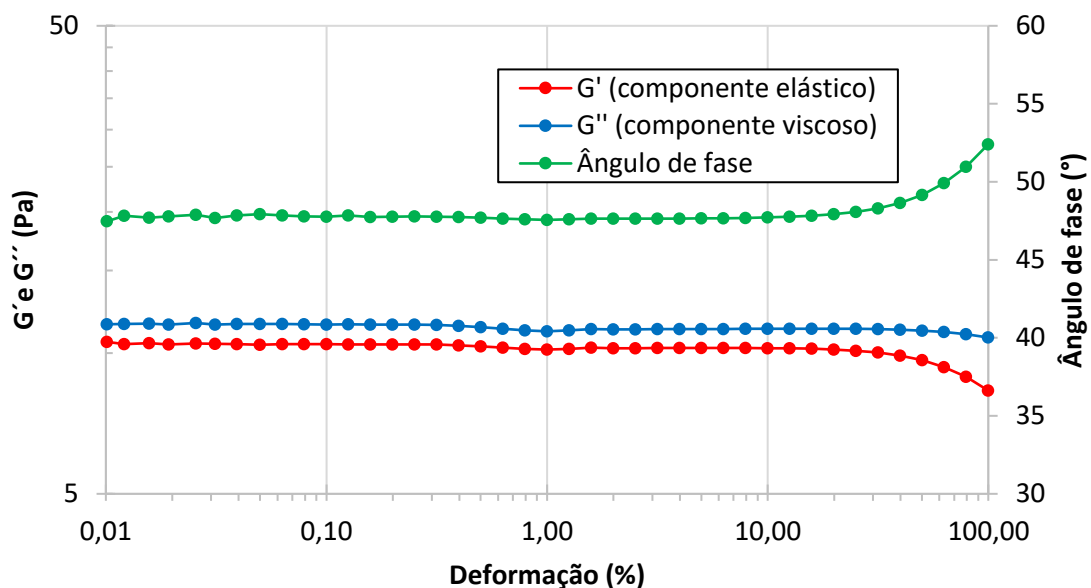


Figura 25 – Determinação do LVER.

4.2.3.2 Varrimento de frequências

Após o LVER ser determinado, aplicou-se o teste de varrimento de frequências. Na figura 26, apresenta-se um gráfico do veículo escolhido, no qual se pode observar uma diminuição da viscosidade com o aumento da frequência o que confirma o comportamento pseudoplástico anteriormente referido. O módulo complexo (G^*) mostra também uma diminuição da resistência do material.

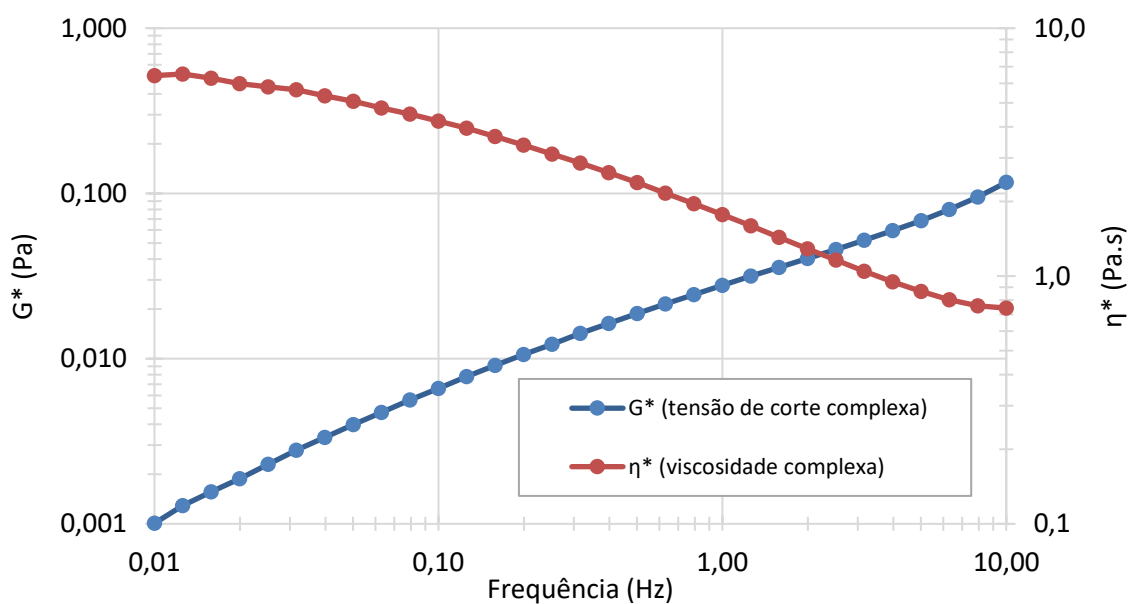


Figura 26 - Gráfico do módulo complexo e da viscosidade complexa versus frequência para o veículo escolhido.

Na Figura 27, apresenta-se um gráfico do veículo escolhido, no qual se pode observar uma diminuição do ângulo de fase com o aumento da frequência. Acima da frequência 2,5 Hz o veículo passa a comportar-se como um sólido aparente; nesse ponto o componente elástico ultrapassa o componente viscoso e o ângulo de fase passa a ser menor do que 45°.

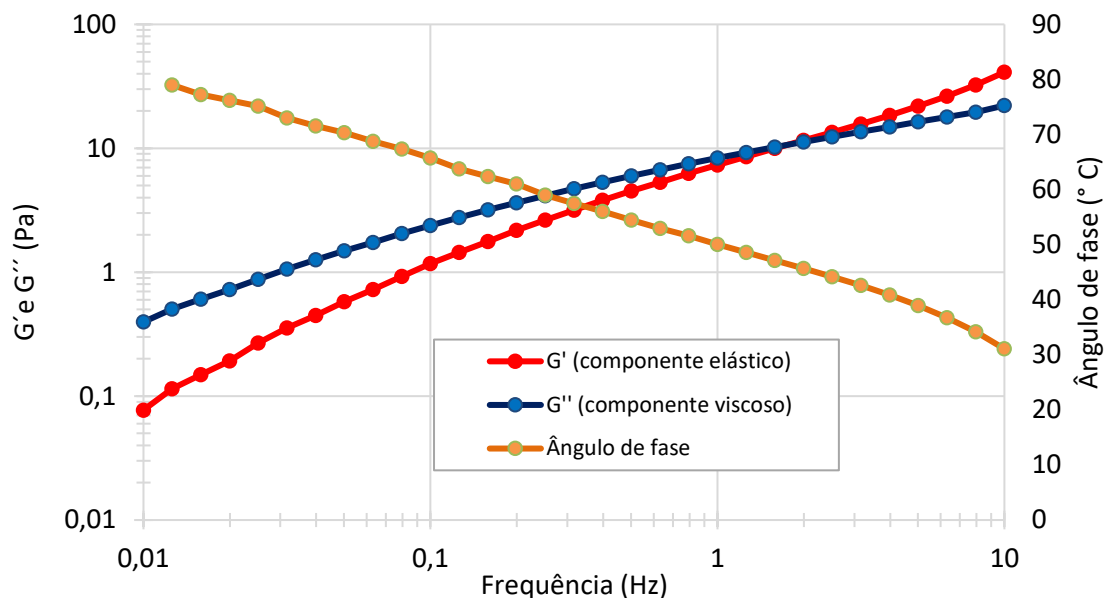


Figura 27 - Gráfico do módulo viscoso (G''), módulo elástico (G') e do ângulo de fase versus frequência para o veículo escolhido.

4.2.3.3 Efeito da temperatura

Tal como podemos observar nas Figuras 28 e 29, verifica-se uma variação na viscosidade do veículo T analisado em função da temperatura. O veículo apresenta uma viscosidade e um módulo complexo mais alto quando submetido à temperatura de 15° C, e observa-se um declínio constante desses parâmetros à medida que a temperatura aumenta, atingindo os valores mais baixos à temperatura de 50° C.

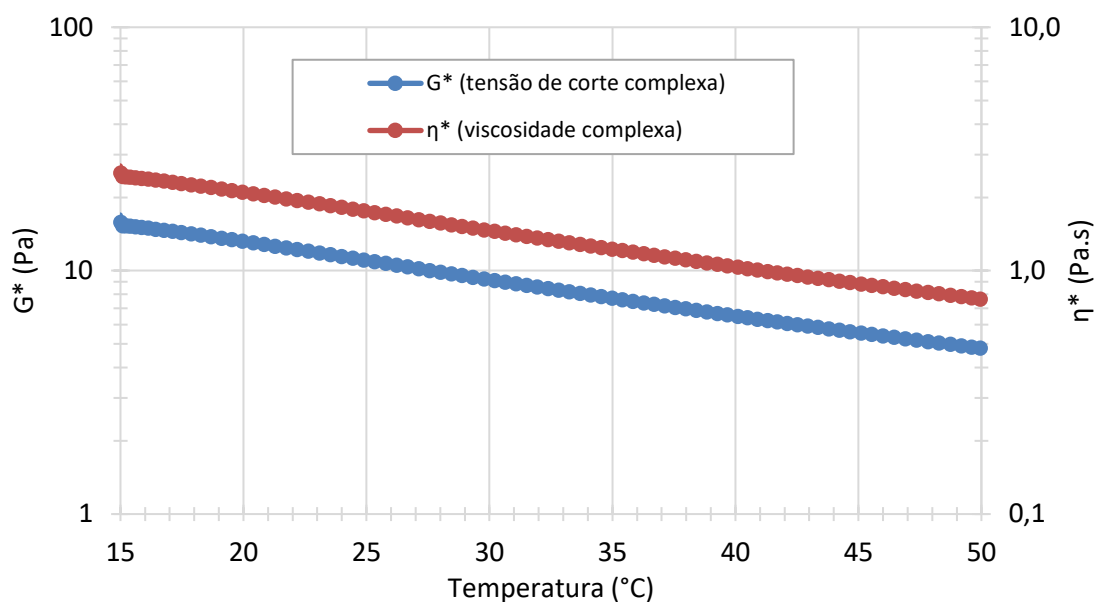


Figura 28 - Módulo complexo e viscosidade complexa versus temperatura.

Na Figura 29, verifica-se uma variação na viscosidade do veículo T analisado em função da temperatura com repetição da análise após alguns minutos, onde se verifica uma total sobreposição dos resultados. Isto confirma a total recuperação das características reológicas do veículo após aquecimento e arrefecimento.

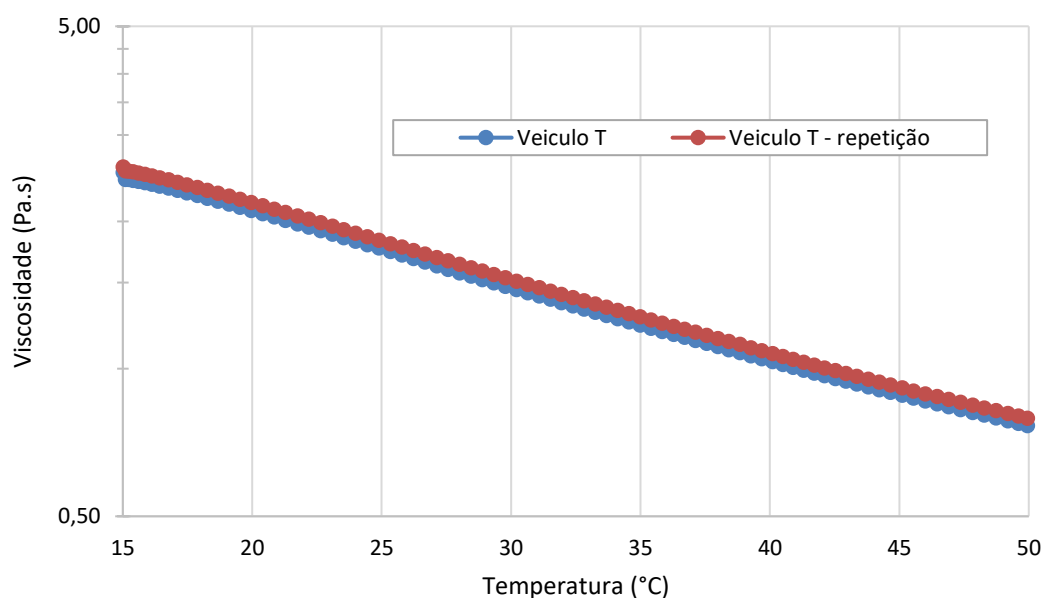


Figura 29 - Viscosidade complexa versus temperatura com repetição da análise após alguns minutos.

Na Figura 30, apresenta-se um gráfico do veículo escolhido, no qual se pode observar um aumento do ângulo de fase com o aumento da temperatura, confirmando

a diminuição da viscosidade com a temperatura mostrada anteriormente. O veículo comporta-se sempre como um líquido aparente em que o componente viscoso predomina sobre o componente elástico e o ângulo de fase é sempre maior do que 45° .

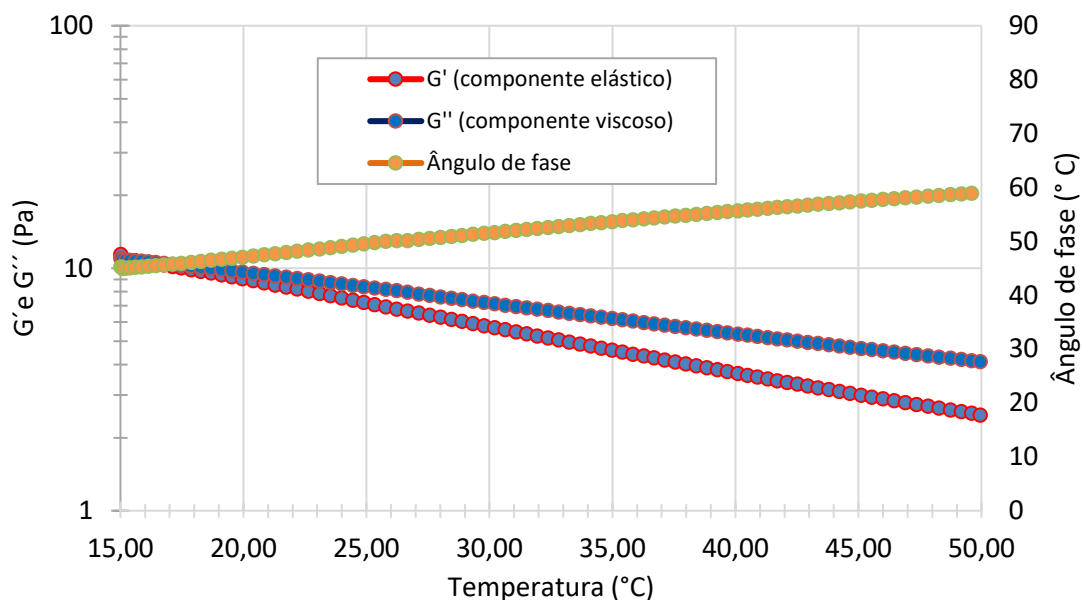


Figura 30 - Gráfico do módulo viscoso (G''), módulo elástico (G') e do ângulo de fase versus temperatura para o veículo escolhido.

4.3 Caracterização da suspensão

4.3.1 Características organolépticas

As características organolépticas foram estudadas para ambas suspensões. Tanto a suspensão 1 (preparada na USC) como a suspensão 2 (preparada na FFUP), apresentavam-se como um líquido viscoso, translúcido, com uma cor ligeiramente branca, com aspeto homogêneo e inodoro. Quando em repouso, uma parte do pó depositava-se no fundo, mas no entanto esse pó ressuspensava facilmente mediante agitação leve na suspensão 2, sendo a suspensão 1 mais difícil de redispersar. No entanto ambas, após ressuspensão, ficavam com um aspeto homogêneo.

Durante os vários dias do ensaio de estabilidade as preparações 1 e 2 mantiveram as características organolépticas estáveis em todas as condições de conservação, não existindo alterações de cor nem de cheiro; cor branca, sem cheiro, e de fácil redispersibilidade.



Figura 31 – Aspeto da suspensão 2 após 30 dias.

4.3.2 Avaliação do pH

Sendo o pH estudado para a suspensão 1, tal como demonstra a Figura 32, os mesmos valores no período de tempo estudado e nas 3 condições de conservação mantiveram-se estáveis ao longo do tempo, não sendo observadas diferenças estatisticamente significativas.

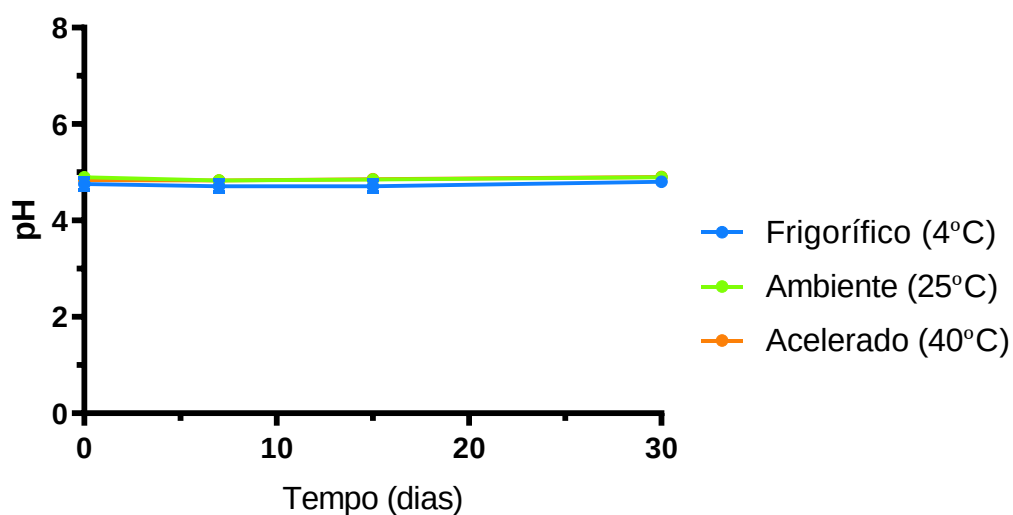


Figura 32 – Variação do pH da suspensão ao longo do ensaio de estabilidade nas 3 condições de conservação.

Como podemos observar na Figura 32, a diferença da temperatura não influencia o pH das suspensões.

4.3.3 Tamanho das partículas

Como podemos observar na Figura 33, o tamanho das partículas não sofreu uma alteração significativa ao longo do tempo, para a suspensão guardada no frigorífico.

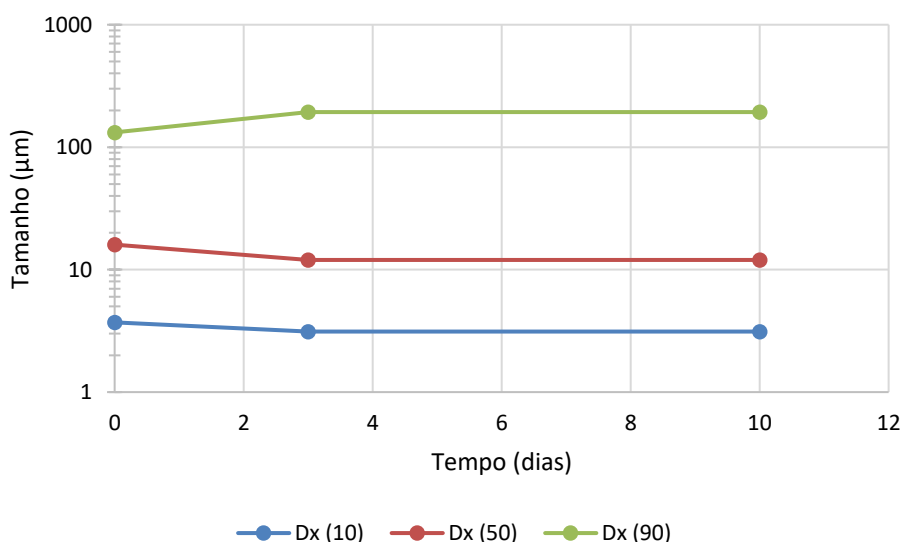


Figura 33 – Tamanho das partículas ao longo do tempo (Dv10, Dv50 e o Dv90).

4.3.4 Doseamento

4.3.4.1 HPLC

O doseamento por HPLC foi realizado na suspensão 1. Na Figura 34 estão representados os resultados do doseamento medidos nas diferentes condições de conservação. A mesma reflete que a quantidade de substância ativa na formulação ao longo do tempo não se mantém dentro dos limites estabelecidos em nenhuma condição de conservação. No entanto, os resultados do doseamento indicam que a formulação que se conservou em frigorífico resulta ser a mais estável.

Como já foi referido, a disponibilidade de uma formulação oral líquida de bosentano mono-hidratado resulta de especial interesse dada a ausência de um medicamento com estas características, no entanto, o bosentano mono-hidratado é

muito pouco solúvel em água (35,98), o que obriga à elaboração de uma suspensão para poder administrar o fármaco através de uma formulação oral líquida. No entanto e tal como podemos observar na Figura 33, existe uma variabilidade muito grande nos dados obtidos. Foi uma realidade a dificuldade que nos foi apresentada na toma de amostras, já que, a suspensão resultou ser bastante viscosa, portanto difícil de medir volumetricamente, sobretudo em volumes muito pequenos. A própria viscosidade dificultou a adequada homogeneidade da suspensão antes da toma da amostra.

Finalmente, o método utilizado para a completa dissolução das partículas do bosentano mono-hidratado sólido não foi o adequado devido às próprias interferências da carboximetilcelulose sódica 2 %, que não é solúvel em acetonitrilo e precipita.

É necessário desenvolver um método de tomada de amostras mais adequado: método gravimétrico. A homogeneização terá de ser adequada e teremos de utilizar outro solvente de extração que permita extrair o mesmo sem que precipite a carboximetilcelulose sódica.

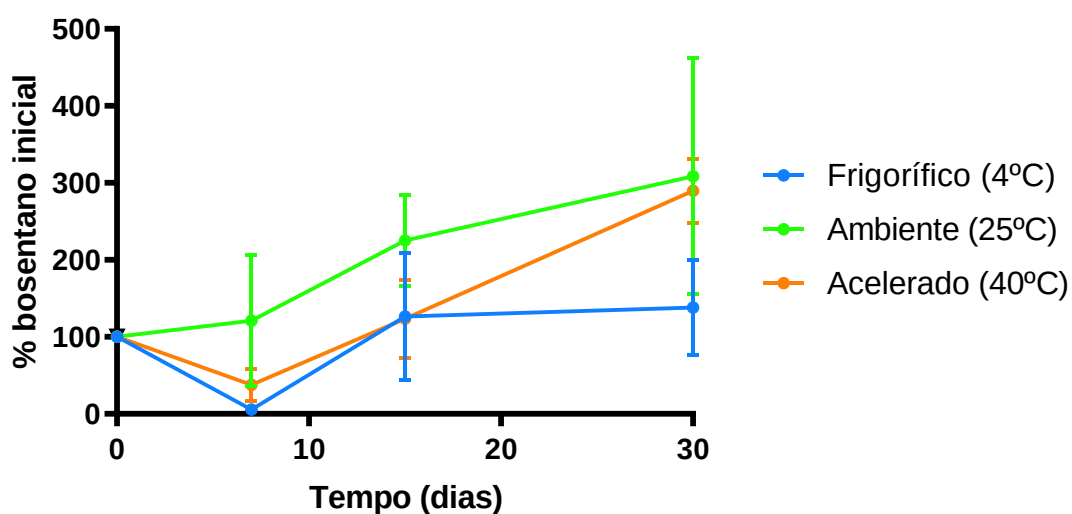


Figura 34 – Variação do teor de bosentano mono-hidratado na suspensão durante o estudo de estabilidade nas 3 condições de conservação.

Na Figura 35 está representado o cromatograma do HPLC para o bosentano mono-hidratado em que este apresentava um tempo de retenção de 7,2 min.

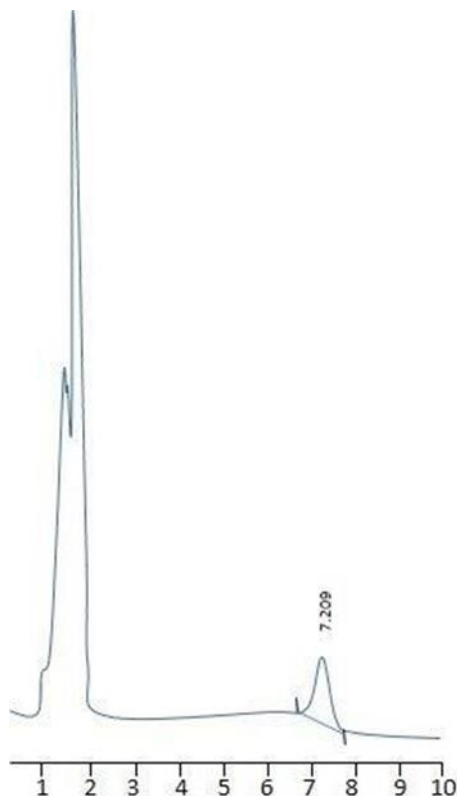


Figura 35 – Cromatograma para o bosentano mono-hidratado.

4.3.4.2 Espectofotometria UV-Vís

O doseamento por UV-Vís foi determinado para a suspensão 2 nas diferentes temperaturas de estudo, no entanto somente foi possível apresentar até à data os valores obtidos para a suspensão armazenada no frigorífico.

Assim mesmo, os resultados obtidos no doseamento para a suspensão armazenada em frio mostram que o teor em substância ativa no dia 0 é inferior ao obtido nos restantes dias, confirmando assim o mesmo problema com o qual nos enfrentamos no doseamento com HPLC: método de extração ou dosagem erróneas. No entanto podemos observar que não existe tendência de degradação da substância ativa e que, nos seguintes dias o teor manteve-se dentro dos limites especificados.

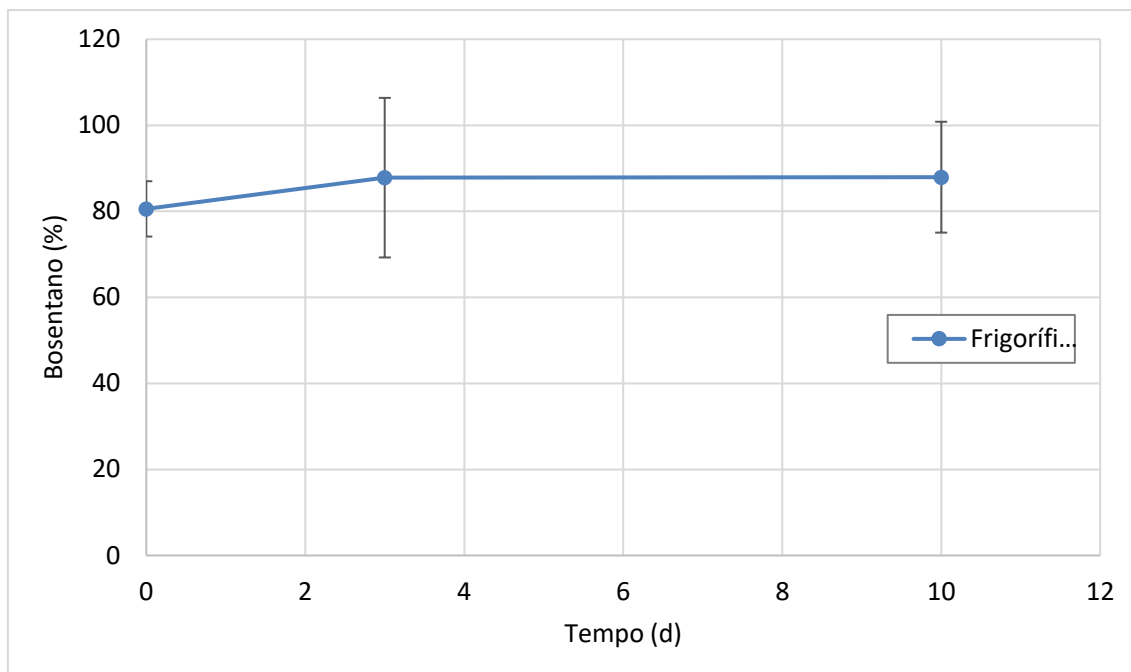


Figura 36 – Variação do teor de bosentano mono-hidratado na suspensão 2 durante o estudo de estabilidade conservado em frigorífico.

4.3.5 Reologia

4.3.5.1 Viscosidade em função do tempo

Como podemos observar na Figura 37 e 38, o comportamento reológico da suspensão guardada no frigorífico não sofreu uma alteração significativa ao longo do tempo. É de realçar uma pequena variação da viscosidade entre o dia 0 e o dia 3 que corresponde ao amadurecimento da suspensão.

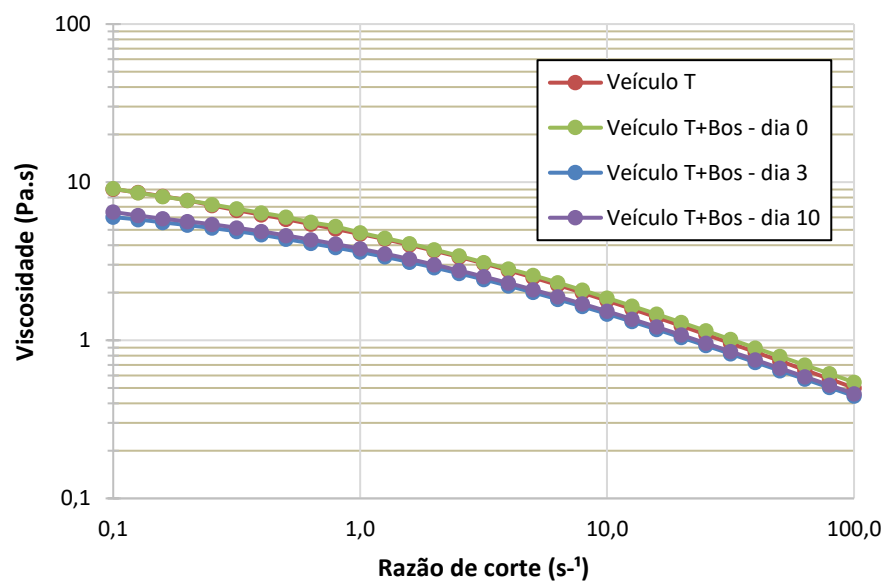


Figura 37 - Gráfico da razão de corte versus viscosidade do veículo T e da suspensão ao longo do tempo.

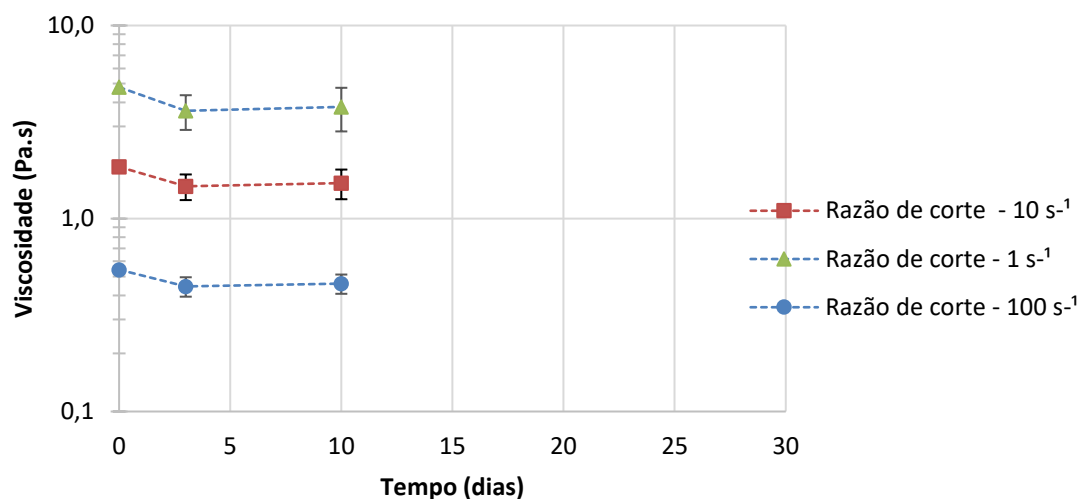


Figura 38 - Viscosidade da suspensão ao longo do tempo para algumas razões de corte definidas (1, 10 e 100 s^{-1}).

5 Conclusão e perspectivas futuras

O objetivo principal deste trabalho foi a caracterização e estudo de estabilidade em três condições de conservação diferente nomeadamente à temperatura ambiente, no frio (refrigerado) e em condições de envelhecimento acelerado (estufa) e durante um período máximo de 30 dias, de uma formulação oral líquida, concretamente suspensão oral de bosentano mono-hidratado 6,25 mg/ml, a partir de matéria-prima pura, apta para uso pediátrico.

Para confirmar se o veículo utilizado na preparação da suspensão em questão seria o mais idóneo foi efetuada uma pesquisa bibliográfica de outros veículos, tanto comerciais, previamente preparados, como veículos utilizados na formulação de preparações extemporâneas; para a posterior caracterização reológica dos mesmos, e finalizando com uma comparação das suas propriedades com as do *veículo T* (veículo proposto pelo HUVR). Em base aos resultados obtidos podem-se concluir as seguintes considerações: o veículo T foi o veículo escolhido para a realização do estudo de estabilidade da suspensão oral de bosentano mono-hidratado, já que mostrou apresentar melhores e mais adequadas características reológicas. Como está constituído por xarope comum e este apresenta comportamento Newtoniano, ou seja, a sua viscosidade é independente da taxa ou tensão de deformação, o valor da viscosidade é constante. Ao contrário desta situação, todos os outros veículos estudados apresentavam-se como fluidos não-Newtonianos, o que significa que apresentavam uma variação da viscosidade em função da razão de deformação em corte aplicada, daí que também apresentavam tixotropia, ao contrário do veículo T. O veículo T apresentou uma viscosidade e consistência adequada, e somando a sua ampla utilização em pediatria, a ausência de conservantes na sua composição (o próprio xarope comum atua como conservante devido à elevada quantidade de sacarose), o seu baixo custo e facilidade de preparação, foi o veículo escolhido para o prosseguimento deste estudo e posterior caracterização.

Dado que parte deste trabalho foi realizado na USC e outra parte na FFUP, a realização dos ensaios foram repartidos em ambas instituições. Sendo assim, tanto a preparação da suspensão oral de bosentano mono-hidratado realizada na USC (Suspensão 1) como a realizada na FFUP (Suspensão 2), foi realizada de modo facilmente reproduzível em qualquer serviço farmacêutico e sem a necessidade de utilizar equipamentos de difícil acesso.

A suspensão 1, cujo doseamento foi realizado mediante HPLC, não mostrou ser uma suspensão estável desde um ponto de vista físico-químico, durante os 30 dias,

em nenhuma das condições de armazenamento. A concentração da substância ativa não se manteve constante dentro dos limites aceitáveis. Já a suspensão 2, cujo doseamento foi realizado mediante espectrofotometria UV-Vis, mostrou ser mais estável do que a suspensão 1, mas no entanto existiram também alguns erros no método de extração que interferiram com a avaliação da estabilidade da preparação. Apesar dos resultados obtidos existe uma tendência, subestimada desde o primeiro dia, a que ambas suspensões sejam estáveis nas diferentes temperaturas de estudo. Em relação às condições de conservação, parece existir vantagens na conservação no frio, mas no entanto é necessário extremar a precaução dado que o tamanho de partícula pode aumentar e dar origem a problemas de estabilidade física, conservadas neste ambiente.

Foi detetado uma grande dificuldade no método de extração das amostras por se trata de uma suspensão, e possivelmente foi a causa de eventuais erros no estudo de estabilidade.

Todos os lotes, tanto da suspensão 1 como da suspensão 2, no que se refere às suas características organolépticas e de pH não mostraram variabilidade significativa ao longo de todo o período do estudo de estabilidade, nas três condições de conservação.

Por último, cabe destacar que o tamanho das partículas e o comportamento reológico da suspensão guardada no frigorífico não sofreu alterações significativa ao longo do tempo, o que indica que pode existir vantagens na conservação em frio da suspensão.

Como sugestão para um trabalho futuro seria de aperfeiçoar o método analítico utilizado; a repetição do estudo de estabilidade da suspensão e continuação da realização do mesmo por mais tempo (máximo 90 dias), já que, é de vital importância para os serviços farmacêuticos quer de farmácias comunitárias, quer hospitalares, poder contar com uma formulação estável do bosentano mono-hidratado para o tratamento da HAP, a realização dos respetivos estudos de estabilidade microbiológica, já que as preparações orais líquidas são muito suscetíveis à contaminação microbiana e o desenvolvimento de uma formulação oral líquida de bosentano mono-hidratado sem veículos açucarados, que podem originar problemas para este grupo de doentes e realizar o estudo de estabilidade da mesma.

6 Anexos

ANEXO I: Modelo ficha de preparação de um medicamento manipulado



FICHA DE PREPARAÇÃO

Carimbo da Farmácia

Medicamento: _____

Teor em substância(s) ativa(s): 100 g (mL ou unidades) contém _____ g (mL) de

Forma Farmacêutica: _____

Data de Preparação: _____

Número do Lote: _____

Quantidade a preparar: _____

Matérias-primas	Lote	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100g (mL ou unidades)	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica Operador e Data	Rubrica Supervisor e Data

Preparação

Rubricado Operador

1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	

Aparelhagem Usada:

Embalagem

Tipo de Embalagem: _____

Capacidade do recipiente:

Material de Embalagem	Nº do Lote	Origem

Prazo de Utilização e Condições de Conservação

Condições de Conservação

Operador: _____

Prazo de Utilização:

Operador: _____

Rotulagem

--

Verificação

ENSAIO	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO	Rubrica do Operador

Nome e Morada do Doente

--

Nome do Prescritor

--

Anotações

Cálculo do preço de venda

MATÉRIAS-PRIMAS:

Matérias – primas	Embalagem existente em armazém		Preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (s/ IVA)		Quantidade a usar	Factor multipl-cativo	Preço da matéria-prima utilizada na preparação
	Quantidade adquirida	Preço de aquisição	Quantidade unitária	Preço			
					x	x	=

HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:

Forma farmacêutica preparada	Quantidade	valor

MATERIAL DE EMBALAGEM:

Materiais de embalagem	Preço de aquisição (s/ IVA)	Quantidade	preço
Rótulo	Preço de aquisição (s/ IVA)	Quantidade	preço
Dispositivos auxiliares de administração	Preço de aquisição (s/ IVA)	Quantidade	preço

Subtotal E

Operador _____

Supervisor _____

ANEXO II: Matriz de guia para a seleção da via de administração e forma farmacêutica mais idónea de acordo idade do paciente.

Route Dosage Form	Preterm newborn infants	Term newborn infants (0d-28d)	Infants and Toddlers (1m-2y)	Children (pre school) (2-5y)	Children (school) (6-11y)	Adolescents (12-16/18y)
Peroral						
Solution/ Drops	2	4	5	5	4	4
Emulsion/ Suspension	2	3	4	5	4	4
Effervescent DF*	2	4	5	5	4	4
Powders/ Multiparticulates	1	2	2	4	4	5
Tablets	1	1	1	3	4	5
Capsules	1	1	1	2	4	5
Orodispersable DF	1	2	3	4	5	5
Chewable tablets	1	1	1	3	5	5
Nasal						
Solution	3	4	4	4	4	4
Semisolid DF	2	3	3	4	4	4
Rectal						
Suppositories	4	5	5	4	3	2
Rectal Enema	5	4	4	3	3	2
Rectal capsules	2	3	4	4	4	3
Topical/ transdermal						
Ointment, Cream, Gel	4	4	4	5	5	5
Liquid DF	4	4	4	5	4	4
Transdermal Patch	1	2	2	4	4	5
Parenteral						
i.v. Solution	5	4	4	4	4	3
i.m.	3	3	3	4	4	3
s.c.	4	4	4	4	4	3
Pump system	5	4	4	4	4	3
Pulmonary						
Nebuliser	2	3	4	5	4	3
MDI / Spacer	1	3	4	5	4	4
DPI	1	1	3	4	5	5
Ocular						
Eye drops	3	4	4	4	5	5
Semisolid DF	2	3	4	4	4	4

*DF: Dosage Forms

Código utilizado para interpretar a matriz:

Idades precoces / Idades avançadas

- 1 não aplicável / não aceitável
- 2 aplicável com problemas /
- 3 provavelmente aplicável mas não preferível / aceitável
- 4 boa aplicabilidade / aceitabilidade preferida
- 5 melhor aplicabilidade / forma farmacêutica escolhida

ANEXO III: Ficha técnica veículo SUSY

SUSYsystem é o mais elegante e sofisticado meio, ao dispor dos Farmacêuticos, para desenvolvimento de formulações com todas as garantias de segurança e de forma muito rápida e simples.



Principais vantagens do conceito integrado SUSYsystem

- **Pronto a utilizar:** Os veículos não necessitam de nenhuma preparação prévia.
- **Facilidade e rapidez de preparação:** Elaboração de fórmulas muito rápida e fácil.
- **Prazo de validade alargado:** Prazo de validade dos veículos superior a dois anos.
- **Baixo custo:** Custo médio de preparação muito inferior a todas as outras opções.
- **Versatilidade:** Os veículos podem ser utilizados em Neonatologia e Pediatria, em Geriatria e em Veterinária. São compatíveis com a utilização de sondas nasogástricas e adequados a pacientes internados em UCI.
- **Composição muito segura:** Os veículos não contêm açúcar, álcool, parabenos, propilenoglicol ou glúten; sem adição de corantes e sem aromas incluídos.
- **Excelentes propriedades galénicas:** O comportamento tixotrópico assegura uma perfeita homogeneização das partículas suspensas e o retardamento dos processos de sedimentação de partículas. As preparações não formam espuma, nem quando são agitadas antes da administração ao paciente.
- **Textura elegante:** As fórmulas apresentam uma textura suave e não viscosa, agradável à deglutição.
- **Compatibilidade:** O pH de 4.2 tamponado assegura a compatibilidade com mais de 100 substâncias ativas.
- **Fórmulas personalizáveis:** O sabor final da fórmula pode ser personalizado através da adição de qualquer aroma da gama SUSYflavor.
- **Apoio científico:** Pesquisa e certificação da compatibilidade de novas substâncias activas sempre que solicitado pelo Farmacêutico ou o Médico.
- **Fabrico certificado:** Os veículos são produzidos em laboratórios certificados.

SUSY
system



Veículos para a manipulação de medicamentos líquidos orais

Fármaco	Concentração	Estabilidade	Conservação
Acetazolamida	25 mg/ml	60 dias	2-6°C ou 15-25°C
Ácido Unicosodilico	25 mg/ml	90 dias	2-6°C ou 15-25°C
Alcapurina	20 mg/ml	60 dias	2-6°C ou 15-25°C
Alprazolam	1 mg/ml	60 dias	2-6°C ou 15-25°C
Aminoflina	3 mg/ml	90 dias	2-6°C ou 15-25°C
Amlodrona, HCl *	5 mg/ml	90 dias	2-6°C
Amitriptilina, HCl	20 mg/ml	90 dias	2-6°C ou 15-25°C
Amlodipina, besilato	1 mg/ml	90 dias	2-6°C
Abenolol	2 mg/ml	60 dias	2-6°C
Acetopirina	50 mg/ml	60 dias	2-6°C ou 15-25°C
Baclofeno	10 mg/ml	60 dias	2-6°C ou 15-25°C
Betanecol	5 mg/ml	60 dias	2-6°C ou 15-25°C
Captopril	0,75 mg/ml	10 dias	2-6°C
Cefamandolima	25 mg/ml e 50 mg/ml	90 dias	2-6°C ou 15-25°C
Cervidilol	1 mg/ml	30 dias	2-6°C ou 15-25°C
Cefadroxil	10 mg/ml	90 dias	2-6°C ou 15-25°C
Cefotaxima	20 mg/ml	60 dias	2-6°C ou 15-25°C
Clozapril	1 mg/ml	28 dias	15-25°C
Ciprofloxacina HCl*	50 mg/ml	56 dias	2-6°C ou 15-25°C
Cisapride*	1 mg/ml	60 dias	2-6°C ou 15-25°C
Oclotofenida*	10 mg/ml	56 dias	2-6°C
Clonazepam	0,1 mg/ml	60 dias	2-6°C ou 15-25°C
Clonidina, HCl	0,01 mg/ml	90 dias	2-6°C ou 15-25°C
Clopidogrel	5 mg/ml	60 dias	2-6°C ou 15-25°C
Clonazina, fosfato	15 mg/ml	60 dias	2-6°C ou 15-25°C
Clozapina	20 mg/ml	60 dias	15-25°C
Dapsona	2 mg/ml	90 dias	2-6°C
Dexametasona	1 mg/ml	90 dias	2-6°C ou 15-25°C
Diclofenac	10 mg/ml	90 dias	2-6°C ou 15-25°C
Diltiazem, HCl	12 mg/ml	60 dias	2-6°C ou 15-25°C
Dipiridamol	10 mg/ml	60 dias	2-6°C ou 15-25°C
Dolasetron, mesilato	10 mg/ml	90 dias	2-6°C ou 15-25°C
Dompriidona	10 mg/ml	90 dias	2-6°C ou 15-25°C
Doxidicina	5 mg/ml	14 dias	2-6°C
Enalapril, maleato	1 mg/ml	60 dias	2-6°C ou 15-25°C
Epronoletona	25 mg/ml	60 dias	2-6°C ou 15-25°C
Epronoletona + Hidroclorotiazida	5 mg/ml + 5 mg/ml	60 dias	2-6°C ou 15-25°C
Etambulol HCl	100 mg/ml	90 dias	2-6°C ou 15-25°C
Fenotidina	8 mg/ml	90 dias	15-25°C
Fenobarbital	10 mg/ml	90 dias	15-25°C
Flecainida, acetato	20 mg/ml	60 dias	2-6°C ou 15-25°C
Flucloxacina	50 mg/ml	90 dias	2-6°C ou 15-25°C
Gabapentina	100 mg/ml	90 dias	15-25°C ou 2-6°C
Ganciclovir	100 mg/ml	90 dias	15-25°C
Glicopirrolato	0,5 mg/ml	90 dias	15-25°C
Granisetron, HCl	0,05 mg/ml	90 dias	2-6°C ou 15-25°C
Hidroclorotiazida	5 mg/ml	60 dias	15-25°C
Hidroclorotiazida	2 mg/ml	30 dias	2-6°C
Itraconazol*	20 mg/ml	56 dias	2-6°C ou 15-25°C
Labetalol, HCl	40 mg/ml	60 dias	2-6°C ou 15-25°C

Fármaco	Concentração	Estabilidade	Conservação
Lamotrigina	1 mg/ml	90 dias	2-6°C ou 15-25°C
Lansoprazol*	3 mg/ml	90 dias	2-6°C ou 15-25°C
Levetiracetam	50 mg/ml	90 dias	2-6°C ou 15-25°C
Levodopa + Carbidopa	5 mg/ml + 1,25 mg/ml	56 dias	2-6°C
Levofloxacina*	50 mg/ml	56 dias	2-6°C ou 15-25°C
Lisinopril	1 mg/ml	90 dias	2-6°C ou 15-25°C
Lorazepam	1 mg/ml	90 dias	2-6°C
Losartan, potássio*	2,5 mg/ml	28 dias	2-6°C
Melatonina	1 mg/ml	90 dias	2-6°C ou 15-25°C
Mercaptopurina	25 mg/ml	90 dias	2-6°C ou 15-25°C
Mefenazone	1 mg/ml	60 dias	2-6°C ou 15-25°C
Metoprolol, tartrato	10 mg/ml	60 dias	2-6°C ou 15-25°C
Metronidazol	25 - 50 mg/ml	90 dias	2-6°C ou 15-25°C
Moxifloxacina, HCl	20 mg/ml	90 dias	15-25°C
Naproxeno	25 mg/ml	90 dias	2-6°C ou 15-25°C
Nifedipina	4 mg/ml	90 dias	2-6°C ou 15-25°C
Nitrofurantoina	10 mg/ml	90 dias	2-6°C ou 15-25°C
Norfloxacina*	20 mg/ml	56 dias	2-6°C ou 15-25°C
Ondansetron, HCl	0,8 mg/ml	42 dias	2-6°C ou 15-25°C
Piracetamida	10 mg/ml	60 dias	2-6°C ou 15-25°C
Pindolol, HCl	25 mg/ml	90 dias	2-6°C ou 15-25°C
Prednisona*	5 mg/ml	90 dias	2-6°C ou 15-25°C
Pravastatina	10 mg/ml	7 dias	2-6°C ou 15-25°C
Procainamida, HCl	50 mg/ml	60 dias	2-6°C ou 15-25°C
Propranolol HCl	2 - 5 mg/ml	90 dias	2-6°C ou 15-25°C
Quinidina, sulfato	10 mg/ml	60 dias	2-6°C ou 15-25°C
Ranitidina	15 mg/ml	27 dias	2-6°C
Ritabulina	20 mg/ml	84 dias	2-6°C ou 15-25°C
Ritampicina	25 mg/ml	28 dias	2-6°C ou 15-25°C
Ritaximina	20 mg/ml	60 dias	15-25°C
Rufinamida	40 mg/ml	90 dias	15-25°C
Sotalol	5 mg/ml	90 dias	2-6°C ou 15-25°C
Sildenafil, citrato	2,5 mg/ml	90 dias	2-6°C ou 15-25°C
Sulfadiazina	100 mg/ml	60 dias	2-6°C ou 15-25°C
Sulfasalazina	100 mg/ml	90 dias	2-6°C ou 15-25°C
Sumatriptano, succinato	5 mg/ml	21 dias	2-6°C
Tacrolimus	0,5 - 1 mg/ml	56 dias	15-25°C
Tadalafil	5 mg/ml	90 dias	15-25°C
Teofilina	5 mg/ml	90 dias	15-25°C
Terbinafina, HCl	25 mg/ml	42 dias	2-6°C ou 15-25°C
Tetraciclina, HCl	25 mg/ml	10 dias	2-6°C
Timoglobina	1 mg/ml	90 dias	2-6°C
Tiamina (Vit. B1)	100 mg/ml	90 dias	2-6°C ou 15-25°C
Topiramato	6 mg/ml	90 dias	2-6°C ou 15-25°C
Tramadol, HCl	5 mg/ml	90 dias	2-6°C ou 15-25°C
Trimetoprim	10 mg/ml	90 dias	2-6°C ou 15-25°C
Valaciclovir, HCl	50 mg/ml	21 dias	2-6°C
Valganciclovir	30 - 60 mg/ml	35 dias	2-6°C
Valsartan	4 mg/ml	75 dias	2-6°C
Venlafaxina, HCl	5 mg/ml	28 dias	2-6°C ou 15-25°C
Verapamil, HCl	50 mg/ml	60 dias	2-6°C ou 15-25°C
Zonisamida	10 mg/ml	90 dias	2-6°C ou 15-25°C

(*) Consulte-nos para obter indicações sobre o modo de preparação.

A estabilidade dos fármacos na concentração indicada no SUSYsystem é apenas uma recomendação de acordo com a composição dos veículos SUSY e SYR e com os estudos de estabilidade da bibliografia científica disponível. São vários os fatores que podem comprometer ou condicionar a estabilidade final do produto (a origem da substância ativa, a concentração, o tipo de embalagem, a técnica e as condições de preparação, o local de conservação, etc.), não podendo a nossa empresa ser responsabilizada pela segurança, eficácia ou biodisponibilidade dos produtos manipulados. A bibliografia científica utilizada para a construção desta tabela é disponibilizada por solicitação do profissional. O conteúdo deste documento é unicamente informativo e orientador, uma vez que a preparação, distribuição e administração dos fármacos aqui descritos não é da responsabilidade da Misericórdia dos Remédios.

Ministério dos Remédios*
Pérgal

www.mire.pt

ANEXO IV: Ficha técnica vehículo SYRSPEND



FICHA TÉCNICA

SyrSpend® SF pH4 Liquid Neutro

Información general

SyrSpend® SF pH4 Liquid Neutro es un vehículo suspensor edulcorado diseñado para la formulación de suspensiones orales que requieren un medio ácido.

Identificación

- **Composición:** Agua purificada, almidón modificado, sucralosa, sodio benzoato (<0,1 %), ácido cítrico, simeticona, sodio citrato, ácido málico.
- **Sinónimos:** Vehículo para suspensiones orales.
- **Características**
 - **Aspecto:** Jarabe translúcido blanco.
 - **pH:** 4,0 – 4,4
- **Solubilidad:** Miscible en agua.

Propiedades

- pH ajustado a 4,2 para máxima compatibilidad. Compatible con una amplia gama de principios activos.
- Gracias a la tecnología patentada Active Suspending Technology™, es capaz de estabilizar las suspensiones y prevenir la sedimentación irreversible de los ingredientes en el fondo del envase ("caking").
- Osmolaridad reducida (< 50 mOsmol), con lo que se reduce el riesgo de aparición de malestar gastrointestinal y diarrea.

Aplicaciones

Elaboración de suspensiones administradas por vía oral, con principios activos estables en medio ácido. Es un vehículo ideal para la preparación de formulaciones:

- Pediátricas
- Geriátricas
- Para pacientes hospitalizados
- Veterinarias

Ventajas

- Libre de parabenos, carragenanos, glicerol, propilenglicol, lactosa, azúcares, alcohol, sorbitol, xilitol, gluten y colorantes.

Fagron Ibérica SAU
C/ Josep Tapioles, 150
08226 – Terrassa (Barcelona)

Teléfono: +34 937 31 07 22
Fax: +34 937 311 644
www.fagron.es

 **Fagron**
personalizing
medicine

FICHA TÉCNICA

- Método de formulación fácil en dos simples pasos.
- Ideal para la elaboración de formulaciones individualizadas, asegurando una dosificación precisa.

Incompatibilidades

Incompatible con principios activos sensibles al medio ácido, como por ejemplo el omeprazol.

Formulaciones orientativas

Modus operandi general

1. Calcular , pesar y/o medir la cantidad necesaria de cada ingrediente.
2. En caso necesario, reducir el tamaño de partícula del p.a.
3. Añadir c.s de SyrSpend® SF pH4 Liquid Neutro como agente humectante, hasta obtener una pasta homogénea.
4. Utilizando la técnica de dilución geométrica con agitación continua, añadir SyrSpend® SF pH4 Liquid Neutro hasta alcanzar el volumen final .
5. Mezclar bien hasta obtener una suspensión homogénea.
6. Envasar.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a alguno de sus componentes.

Conservación

A temperatura inferior a 25°C. No congelar.

Consideraciones especiales



Sin lactosa ni derivados de los lácteos



Sin azúcar



Sin gluten



Sin soja

Bibliografía

Información del fabricante

Fagron Ibérica SAU
C/ Josep Tapioles, 150
08226 - Terrassa (Barcelona)

Teléfono: +34 937 31 07 22
Fax: +34 937 311 644
www.fagron.es

 **Fagron**
personalizing
medicine

ANEXO V: Monografia do veículo B9

Preparações-Mix, Excipientes Compostos e Outros	
B	9.

Veículo para a Preparação de Suspensões Oraís, isento de açúcar (FGP B.9.)

Forma Farmacêutica: solução coloidal

Excipientes e adjuvantes: celulose microcristalina, carboximetilcelulose sódica (carmelose sódica), goma xantana, polissorbato 20, sacarina sódica, para-hidroxibenzoato de metilo (metilparabeno), para-hidroxibenzoato de propilo (propilparabeno), essência hidrossolúvel de banana, água purificada.

Fórmula

Matérias-primas	Farmacopeia	Quantidade necessária para a preparação de 100 ml de solução coloidal
Celulose microcristalina e carboximetilcelulose sódica (89:11)	USP24/NF19	0,45 g
Goma xantana	FPVI	0,10 g
Solução aquosa de polissorbato 20 a 0,1% (m/V)	—	5,0 ml
Concentrado de Parabenos (FGP B.8.)	—	1,00 g
Sacarina sódica	FPVI	0,20 g
Solução aquosa de essência de banana a 10% (m/V)	—	1,0 ml
Água purificada	FPVI	q.b.p. 100,0 ml

Técnica de preparação

Após pesagem das matérias-primas, transferir o excipiente constituído pela mistura de celulose microcristalina e carboximetilcelulose sódica para almofariz de porcelana. Adicionar, aos poucos, cerca de 40 ml de água purificada previamente aquecida a 80° C, agitando vigorosamente até dispersão completa do excipiente.

Transferir a goma xantana para outro almofariz de porcelana e adicionar, aos poucos, cerca de 40 ml de água purificada previamente aquecida a 80° C, agitando vigorosamente até dispersão completa.

Adicionar a dispersão de celulose microcristalina e carboximetilcelulose sódica à dispersão de goma xantana, agitando lentamente até à obtenção de um produto homogéneo.

Adicionar sequencialmente a sacarina sódica, a solução aquosa de polissorbato 20 a 0,1% (m/V)¹, o Concentrado de Parabenos (FGP B.8.) e a solução aquosa de essência de banana a 10% (m/V)¹, agitando lentamente após cada adição.

Transferir a solução coloidal para proveta rolhada. Lavar o almofariz onde foi efectuada a preparação com água purificada e juntar à restante solução previamente preparada. Completar o volume com água purificada e agitar a solução coloidal até que esta apresente aspecto homogéneo.

a) Preparação de 100 ml de solução aquosa de polissorbato 20 a 0,1% (*m/V*)

Pesar 0,1 g de polissorbato 20 (FPVI) e transferir para proveta rolhada, lavando o recipiente de pesagem com água purificada. Adicionar cerca de 50 ml de água purificada (FPVI) e agitar, lentamente, até completa dissolução do polissorbato 20. Completar o volume final com água purificada e agitar lentamente a solução até que esta se apresente límpida.

b) Preparação de 10 ml de solução aquosa de essência de banana a 10% (*m/V*)

Pesar 1 g de essência hidrossolúvel de banana e transferir para proveta rolhada, lavando o recipiente de pesagem com água purificada (FPVI). Adicionar cerca de 5 ml de água purificada e agitar até à obtenção de uma solução coloidal homogênea. Completar o volume final com água purificada e agitar.

Descrição do produto

Líquido opaco, de cor branca, com cheiro característico a banana e com aspecto homogêneo.

Embalagem

Embalar o veículo em frasco de vidro âmbar, tipo III (FPVI), bem fechado e devidamente rotulado.

Rotulagem

No rótulo devem constar as seguintes informações:

- Denominação da preparação [Veículo para a Preparação de Suspensões Oraís, isento de açúcar (FGP B.9.)]
- Identificação, endereço e telefone da Farmácia
- Identificação do Director Técnico
- Data de preparação
- Número do lote
- Contém parabenos
- Prazo de utilização (1 mês após preparação)
- Condições de conservação (Conservar à temperatura ambiente no frasco bem fechado)
- Advertências (Destina-se unicamente à preparação de medicamentos)

Ensaio de verificação

Ensaio	Especificação
Características organolépticas: - cor - odor - aspecto	Conforme item "Descrição do medicamento" Conforme item "Descrição do medicamento" Conforme item "Descrição do medicamento"
pH	Entre 5 e 7
O produto é aprovado se os resultados dos ensaios efectuados se apresentarem em conformidade com as especificações estabelecidas. Caso contrário o produto deverá ser rejeitado.	

Prazo de utilização e condições de conservação

O veículo é estável durante 1 mês, quando conservado à temperatura ambiente em frasco de vidro âmbar, tipo III (FPVI), bem fechado.

Esclarecimentos

A preparação correspondente à presente monografia destina-se a ser usada como veículo na obtenção de suspensões para uso oral com diferentes actividades terapêuticas, consoante a natureza das substâncias activas incorporadas.

Encontram-se descritas diversas preparações do género, como, por exemplo, as preparações intituladas "Suspension Structured Vehicle", "Sugar-Free Suspension Structured Vehicle", "Xanthan Gum Solution" e "Sorbitol Solution", inscritas no formulário oficial dos EUA (*National Formulary*)¹, e as soluções aquosas de sacarose em concentração próxima da saturação, inscritas em diversas farmacopeias² e formulários^{1,3-7} e vulgarmente conhecidas por xaropes simples ou comuns – como o Xarope Simples, BP2000 (FGP B.7.) –, usadas quer isoladamente, quer em associação com outros líquidos. De igual modo, alguns departamentos farmacêuticos hospitalares preparam os seus próprios veículos, como acontece com as preparações intituladas "Suspending Vehicle HSC Formulation" e "1% Methylcellulose HSC" usadas no hospital canadiano "The Hospital for Sick Children"⁸. Existem ainda comercializados produtos preparados industrialmente, como o *Ora Plus*⁹, o *Ora Sweet*⁶ e o *Ora Sweet Sugar Free*TM, disponíveis no mercado americano⁹.

O veículo correspondente à presente monografia reúne um conjunto de propriedades que garantem a obtenção de suspensões por simples dispersão das substâncias activas, permitindo a preparação fácil e rápida de produtos acabados com qualidade e com as características apropriadas para administração por via oral. Além disso assegura a estabilidade dos produtos acabados, do ponto de vista físico e microbiológico.

O Veículo para a Preparação de Suspensões Oraís, isento de açúcar (FGP B.9.) está particularmente adaptado para incorporar substâncias activas que formam ângulos de contacto elevados com a água, como sucede, por exemplo, com o benzoato de metronidazol, cuja dispersão neste líquido se encontra dificultada, já que as partículas tendem a flutuar. Esta capacidade especial do veículo resulta da presença de polissorbatos 20 (*Tween*[®] 20) na concentração de 0,005% (*m/V*), que, actuando como agente molhante, promove a dispersão das substâncias activas e evita a flutuação das respectivas partículas, não originando formação de espuma, nem conferindo mau sabor ou odor às suspensões, nem provocando a formação de sedimentos irredispersíveis.

Também a associação dos agentes suspensores presentes no veículo – constituída por uma mistura de celulose microcristalina e carboximetilcelulose sódica (89:11), na concentração de 0,45% (*m/V*), e por goma xantana, na concentração de 0,1% (*m/V*) – proporciona uma viscosidade adequada aos produtos acabados, permitindo um escoamento fácil do recipiente e contribuindo para manter as suspensões homogêneas, sem aglomerados de partículas, durante um intervalo de tempo apropriado à sua administração. Este aspecto assume uma importância muito especial já que assegura a uniformidade das doses administradas, garantindo rigor posológico. A mistura usada, constituída por celulose microcristalina e carboximetilcelulose sódica (89:11), corresponde ao produto comercializado com a

designação *Avicel*[®] RC-591, que, de acordo com as instruções do fabricante (*FMC BioPolymer*, Filadélfia, EUA) é particularmente apropriado para a preparação de suspensões orais¹⁰. A carboximetilcelulose sódica actua como colóide protector da celulose microcristalina e, simultaneamente, auxilia a dispersão desta última na água. Entre as vantagens deste agente suspensor, destaca-se a sua rápida dispersão em água, não necessitando de uma hidratação progressiva, e a capacidade de reduzir o sabor amargo conferido por muitas substâncias activas¹¹. A goma xantana, também usada como agente suspensor, integra, igualmente, a composição de diversos veículos incluídos no formulário oficial dos EUA e de outros veículos preparados industrialmente^{12,13}. Possui também a capacidade de reduzir o sabor amargo conferido por muitas substâncias activas¹¹. A goma usada na preparação do presente veículo corresponde ao produto comercializado pela firma *Kelco* (Prescot, Reino Unido), com a designação *Xantura*[®] 180.

Os agentes conservantes incluídos na composição do veículo – metilparabeno e propilparabeno – garantem a estabilidade microbiológica das suspensões obtidas. A sua selecção teve por base uma avaliação prévia de diversos factores, designadamente a compatibilidade com os restantes componentes da preparação, o espectro alargado da acção antimicrobiana e a ausência de toxicidade. É usado o Concentrado de Parabenos (FGP B.8.), que consiste numa solução de metilparabeno e propilparabeno (7:3) em propilenoglicol, obtendo-se no veículo uma concentração total em parabenos de 0,096% (*m/V*). A associação destes dois ésteres do ácido *p*-hidroxibenzóico proporciona um efeito antimicrobiano mais acentuado e o próprio propilenoglicol, por si só, também apresenta propriedades antimicrobianas, actuando sinergicamente com os parabenos^{12,14}. Além disso, a presença de propilenoglicol contribui para minimizar eventuais interacções entre os parabenos e o polissorbato, que, no entanto, se encontra numa concentração muito reduzida¹¹. A eficácia do sistema de conservantes adoptado no presente veículo foi devidamente comprovada através da realização do ensaio intitulado "Eficácia dos Conservantes Antimicrobianos (5.1.3.1)" estabelecido pela FPVI¹⁵. Contrariamente a outros agentes conservantes, os parabenos são eficazes numa gama alargada de valores de pH, apresentando actividade antimicrobiana máxima quando o pH do meio está compreendido entre 4 e 8^{12,14}. Este aspecto constitui uma vantagem extremamente significativa, já que, em muitos casos, se torna necessário ajustar o pH das suspensões obtidas, de modo a garantir a estabilidade das substâncias activas incorporadas.

Uma vez que o veículo se destina à preparação de suspensões para administração oral, na grande maioria das vezes para uso pediátrico, foi atribuída uma atenção especial à sua optimização no que se refere ao sabor e ao odor, de modo a contribuir para a adesão dos doentes à terapêutica. Assim, o veículo encontra-se devidamente edulcorado com sacarina sódica, na concentração de 0,2% (*m/V*), e aromatizado com essência hidrossolúvel de banana, na concentração de 0,1% (*m/V*).

Embora a sacarose constitua o agente edulcorante mais comum nos medicamentos, a sua presença exclui, de imediato, a possibilidade de o produto ser utilizado por doentes diabéticos. Outra limitação associada à sacarose advém do facto de promover o desenvolvimento de cáries dentárias. Deste modo, hoje em dia considera-se conveniente que os medicamentos contenham teores baixos em sacarose ou, de preferência, que sejam isentos deste açúcar¹⁶. A sacarina sódica é um agente edulcorante sintético, possuidor de um elevado poder edulcorante, muito usado na composição de medicamentos em alternativa à sacarose¹⁷. De um modo geral, em preparações líquidas para uso oral, a sacarina sódica é usada em

concentrações que variam entre 0,04% e 0,25% (*m/V*). Nestas circunstâncias, as suspensões preparadas com o veículo correspondente à presente monografia apresentam a vantagem de poderem ser administradas a doentes diabéticos, já que são isentas de sacarose ou de qualquer outro excipiente susceptível de elevar a glicémia.

A preparação do veículo somente é apropriada para quantidades inferiores a 400 mililitros, recorrendo-se para tal a um almofariz de porcelana de 500 mililitros de capacidade. Quantidades superiores à referida requerem a utilização de equipamentos semi-industriais apropriados.

O prazo de utilização do veículo correspondente à presente monografia foi convenientemente estudado, verificando-se que é possível utilizá-lo, com segurança, durante um período de 1 mês, desde que seja conservado à temperatura ambiente em frasco de vidro âmbar, tipo III (FPVI), bem fechado.

Efeitos secundários

Estão descritos casos de hipersensibilidade aos parabenos, pelo que a sua presença na composição dos medicamentos deve ser sempre mencionada nos respectivos rótulos".

Bibliografia

- 1 - United States Pharmacopoeia, 24^a ed./National Formulary, 19^a ed.
USP Pharmacopoeial Convention, Inc (2000)
- 2 - British Pharmacopoeia 2000
British Pharmacopoeia Commission; The Stationery Office (2000)
- 3 - Codex Delle Preparazioni Galeniche Tradizionali di Derivazione Magistrale
Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato (1991)
- 4 - Formulario Magistral
Onozábal Moreno, M.L.; García Zarco, M.J. (Eds.);
Colégio Oficial de Farmacéuticos de la Región de Murcia (1997)
- 5 - Formulación Magistral de Medicamentos
Ortiz de Zárate, J.A. *et al.* (Eds.);
Colégio Oficial de Farmacéuticos de Vizcaya (1997)
- 6 - Formulario Farmacéutico, Volumen I
González, N.L. (Coord.);
Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (1995)
- 7 - Manual de Fórmulas Magistrales y Normalizadas
Rabanal, M.V. *et al.*; Prensa Universitaria (1993)
- 8 - Department of Pharmacy. The Hospital for Sick Children. <http://sickkids.on.ca/pharmacy> (2001)
- 9 - Ora Plus, Ora Sweet [Product Information]
Minneapolis, MN;Paddock Laboratories, Inc.
- 10 - Suspensions. Avicel® RC-591 [Product Information]
Idson, B.; Scheer, A. FMC Corporation, Inc
- 11 - Flavoring: Compounding a Treat
Kloesel, L. *JPC*; 5(1): 13-16.
- 12 - Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2^a ed.
Wade, A.; Weller, P.J. American Pharmaceutical Association and The Pharmaceutical Press (1994)

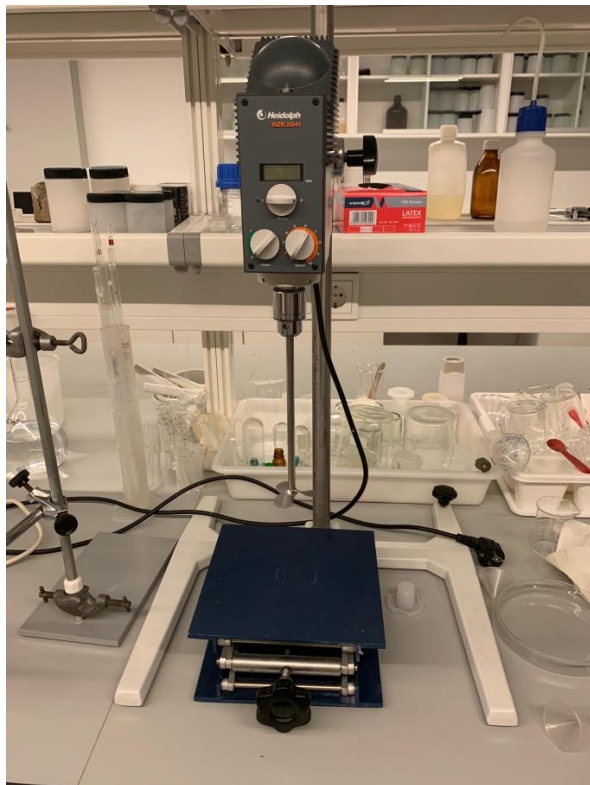
- 13 - Remington's Pharmaceutical Science, 19^a ed.
Gennaro, A.R. (Ed.); Mack Publishing Company (1995)
- 14 - Martindale -The Extra Pharmacopoeia, 31^a ed.
Reynolds, J.E. (Ed.); Royal Pharmaceutical Society (1996)
- 15 - Farmacopeia Portuguesa VI
Comissão da Farmacopeia Portuguesa;
Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (1997-2001)
- 16 - The Pharmaceutical Codex, 12^a ed.
Lund, W. (Ed.); The Pharmaceutical Press (1994).

Anexos:

- Ficha de preparação

ANEXO VI: Fotos de outros equipamentos utilizados

A) *Turboagitador Heidolph RZR 2*



B) *Unguator EMP*



C) *pHmetro*

ANEXO VII: Tixotropia

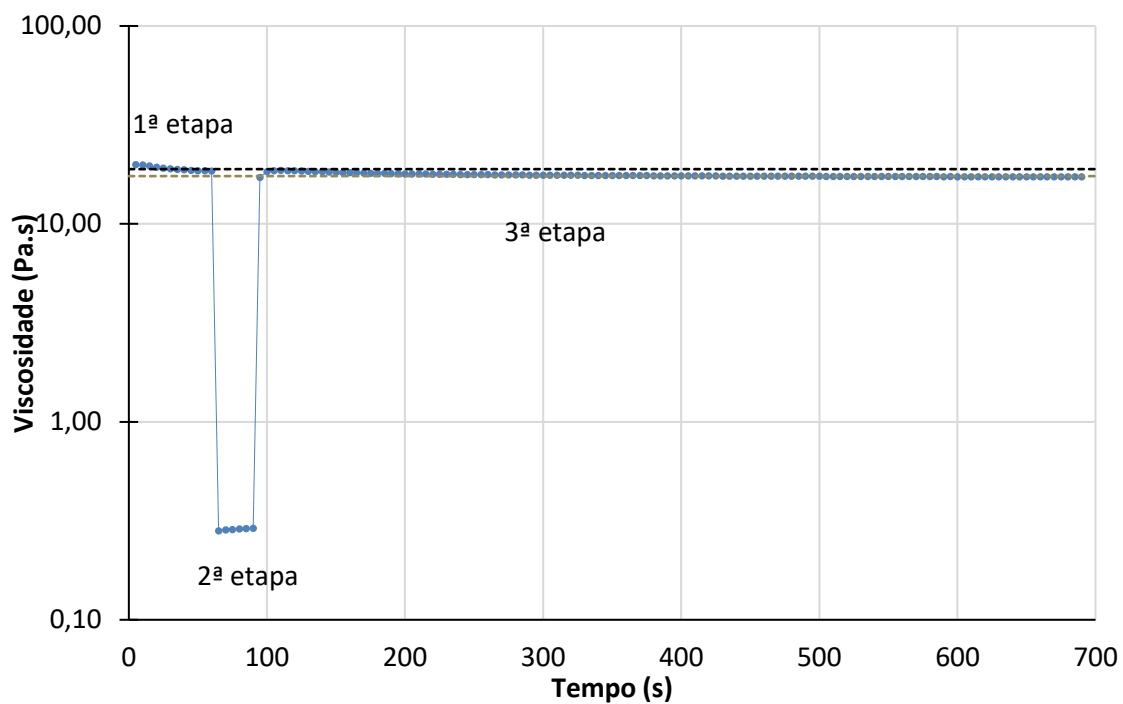


Gráfico da análise de tixotropia do veículo Syrspend (recuperação 92%).

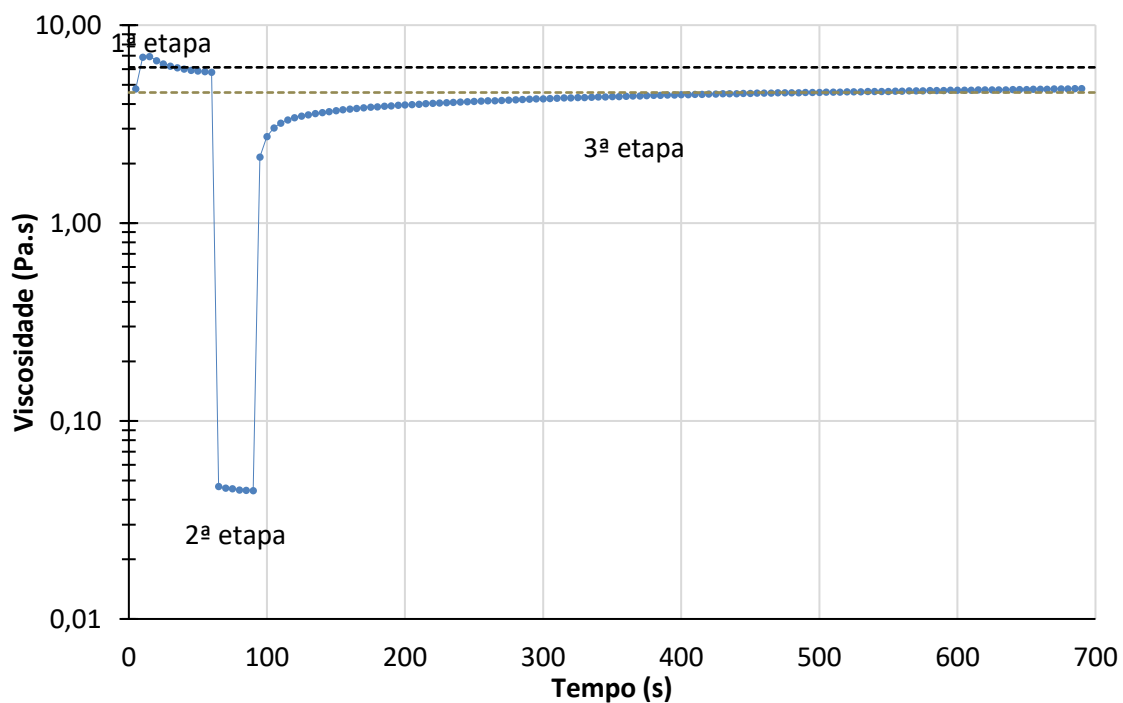


Gráfico da análise de tixotropia do veículo Susy (recuperação 75%).

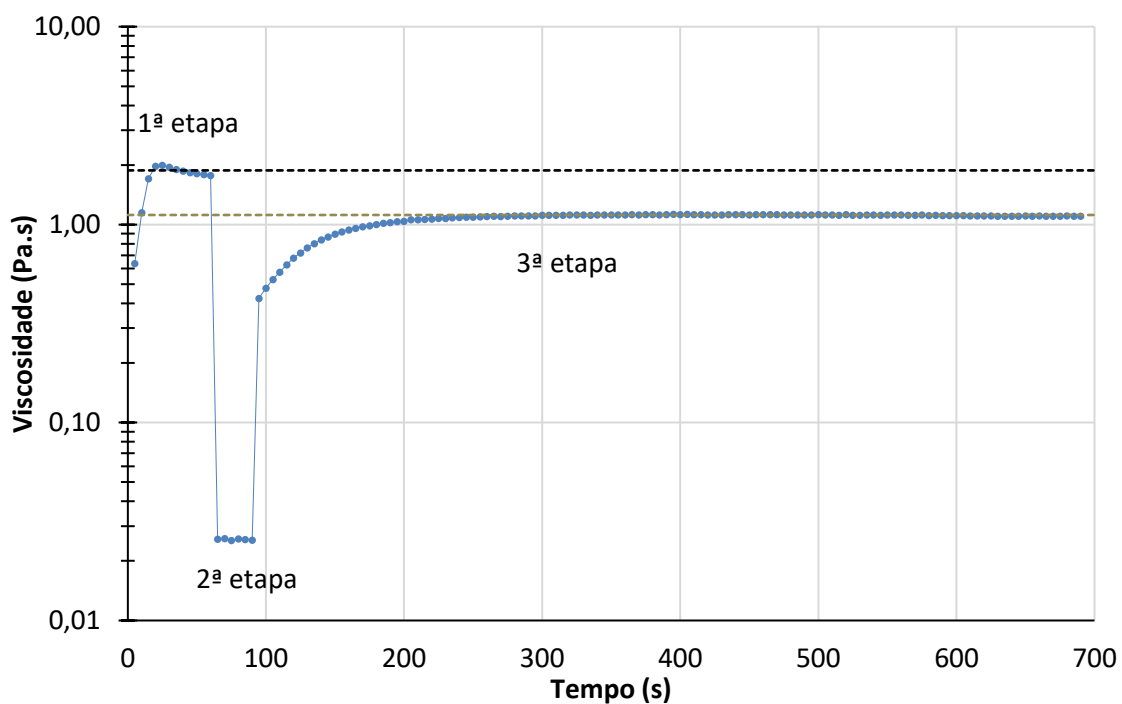


Gráfico da análise de tixotropia do veículo B9 (recuperação 60%).

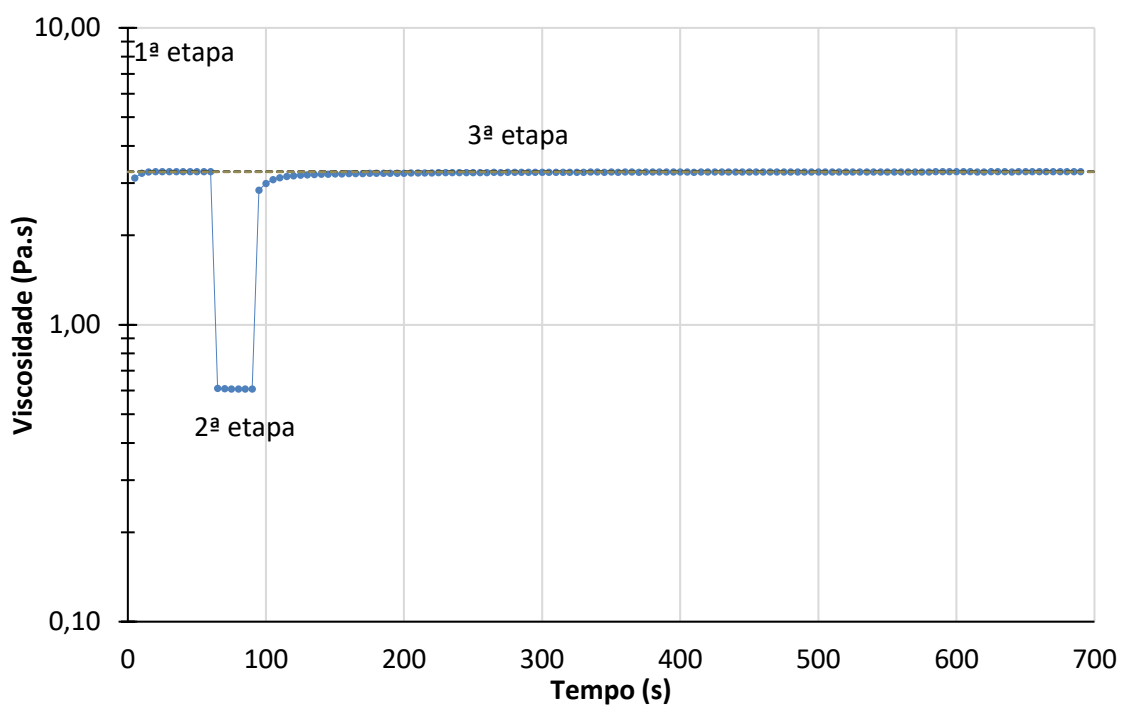


Gráfico da análise de tixotropia da dispersão de CMC a 2% (recuperação 100%).

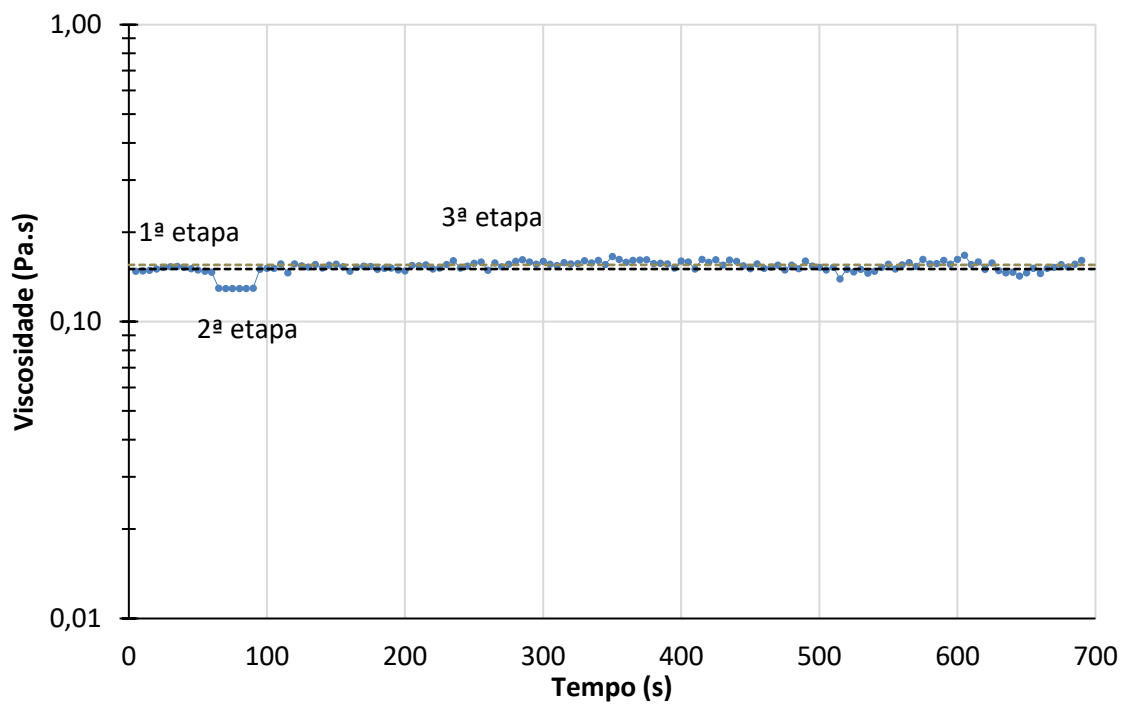


Gráfico da análise de tixotropia do xarope comum (recuperação 103%).

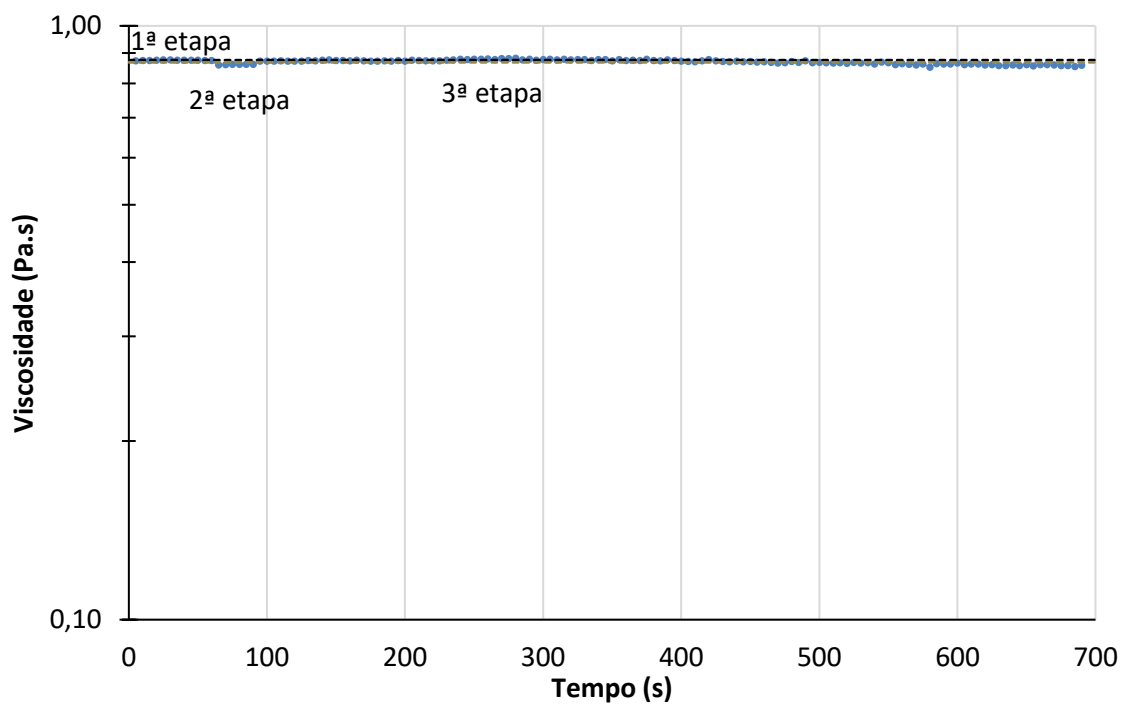


Gráfico da análise de tixotropia da glicerina (recuperação 99%).

7 Referências bibliográficas

1. Molina EV. Farmacia Pediátrica Hospitalaria. [Internet]. 2011 [cited 2019 Jul 5]. Available from:
https://gruposdetrabajo.sefh.es/gefp/images/stories/documentos/LIBRO_FARMACIA_PEDIATRICA/LIBRO_FARMACIA.pdf
2. Garnica Alonso Directora C, Cámara Rica R. FACULTAD DE FARMACIA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE TRABAJO DE FIN DE GRADO FORMULACIÓN MAGISTRAL EN PEDIATRÍA [Internet]. [cited 2019 Jul 3]. Available from:
<http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/CARMEN GARNICA ALONSO.pdf>
3. Callabed J. Fórmulas magistrales en pediatría. 1ª Edición. 2009. 295–299 p.
4. García MP. ¿Es necesaria una farmacología específicamente pediátrica? [Internet]. [cited 2019 Jul 5]. Available from: <http://archivos.pap.es/files/1116-174-pdf/181.pdf>
5. Pinto S, Maurício Barbosa C. Medicamentos Manipulados em Pediatria Estado Actual e Perspectivas Futuras. [cited 2019 Jul 7]; Available from:
<http://www.scielo.mec.pt/pdf/am/v22n2-3/22n2-3a07.pdf>
6. Marto J, Salgado A, Almeida A. SOLID AND ALTERNATIVES FORMS FOR ORAL ADMINISTRATION IN PEDIATRICS. Rev Port Farmacoter. 2011 Sep 25;3(3):19–29.
7. OMS | Algunos datos sobre los niños y los medicamentos de uso pediátrico. WHO [Internet]. 2013 [cited 2019 Jul 7]; Available from:
<https://www.who.int/childmedicines/media/facts/es/>
8. Montero M-B, Coronado NMJ, Cabello De Los Cobos M-B, Zambrano R, Palacios M, Suárez D. SOCIEDAD DE PEDIATRÍA DE ANDALUCÍA OCCIDENTAL Y EXTREMADURA Formulación magistral en pediatría [Internet]. Vol. 1, Vox Paediatrica. 2012 [cited 2019 Jul 1]. Available from:
<https://spaoyex.es/sites/default/files/pdf/Voxpaed19.1pages30-42.pdf>
9. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. BMJ [Internet]. 2000 Jan 8 [cited 2019 Jul 7];320(7227):79–82. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10625257>
10. Hawcutt DB, Smyth RL. The New European Regulation on Pediatric Medicines. Pediatr Drugs [Internet]. 2008 [cited 2019 Jul 7];10(3):143–6. Available from:
<http://link.springer.com/10.2165/00148581-200810030-00002>
11. Hansmann G, Apitz C. Treatment of children with pulmonary hypertension. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. Heart [Internet]. 2016 May [cited 2019 Jul 2];102(Suppl 2):ii67–85.

Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27053700>

12. Skinner A V. Neonatal pharmacology. *Anaesth Intensive Care Med* [Internet]. 2014 Mar [cited 2019 Oct 13];15(3):96–102. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1472029914000228>
13. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP) REFLECTION PAPER: FORMULATIONS OF CHOICE FOR THE PAEDIATRIC POPULATION AGREED BY PAEDIATRIC WORKING PARTY & QUALITY WORKING PARTY ADOPTION BY CHMP FOR RELEASE FOR CONSULTATION END OF CONSULTATION (DEADLINE FOR COMMENTS) [Internet]. 2005 [cited 2019 Jul 6]. Available from: <http://www.emea.europa.eu>
14. REGULAMENTO (CE) N.O 1901/2006 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 12 de Dezembro de 2006 relativo a medicamentos para uso pediátrico e que altera o Regulamento (CEE) n.o 1768/92, a Directiva 2001/20/CE, a Directiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n.o 726/2004 [Internet]. 2006 [cited 2019 Jul 7]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1901&from=EN>
15. Fernández MA, Atienza JM, Del Vayo CÁ. *Formulación en farmacia pediátrica*. IV Edición. A. Madrid Vicente, editor. 2011.
16. Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, Berger RMF, Bonnet D, Fleming TR, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013 Dec 24 [cited 2019 Jul 2];62(25):D117–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24355636>
17. Muller G, Young TW, Riana R, Caldwell DR. Diverse challenges in pediatric compounding: treating pulmonary hypertension, uncombable hair syndrome, and acanthamoeba keratitis. *Int J Pharm Compd* [Internet]. [cited 2019 Jul 2];14(1):40–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23965369>
18. Saji T. Update on pediatric pulmonary arterial hypertension. Differences and similarities to adult disease. *Circ J* [Internet]. 2013 [cited 2019 Jul 2];77(11):2639–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24152725>
19. Wu D-C, Zhang H-D, Jing Z-C. Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2013 Dec 27 [cited 2019 Jul 2];15(6):606–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24163011>
20. Barst RJ, Ertel SI, Beghetti M, Ivy DD. Pulmonary arterial hypertension: a comparison between children and adults. *Eur Respir J* [Internet]. 2011 Mar [cited 2019 Jun 24];37(3):665–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21357924>
21. Pombal R, Barata P, Oliveira R. ESTABILIDADE DOS MEDICAMENTOS MANIPULADOS. 2010;7:330–41.
22. Lavan M, Byrn SR, Knipp G. Pediatric Formulations: Knowledge Gaps Limiting the

- Expedited Preclinical to Clinical Translation in Children. AAPS PharmSciTech [Internet]. 2019 Feb 10 [cited 2019 Jul 4];20(2):73. Available from: <http://link.springer.com/10.1208/s12249-018-1253-3>
23. Hernández Martín, R.; Igartua Olaetxea, M.; Pedraz Muñoz, J.L.; Martín Villodre, A.; Herráez Dominguez, M.; Germán Casabó, V.; Fernández Arévalo, M.; Holgado Villafuerte, M.A.; Gallardo Lara, V.; Ruiz Martinez, M.A.; FariñaEspinosa, J.B.; Oliva Martin, A. V. Formulación Magistral. Módulo II. 1ª Edición. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, editor. 2005.
 24. Batistuzzo JAO, Itaya M, Eto Y. Formulario Médico Farmacéutico. Pharmabooks., editor. São Paulo.; 2010.
 25. Allen L V. The Art, Science, and Technology of Pharmaceutical Compounding. Association. AP, editor. Washington, D.C.; 1997.
 26. Nozal RR, Bueno AG. Entre el arte y la técnica: los orígenes de la fabricación industrial del medicamento. Servicios Integrales de Edición Távara SL, editor. Madrid.; 2005.
 27. Umbert P, Llambí F. La formulación en la dermatología del 2010. 1ª Edición. Acofarma Distribución SA, editor. Barcelona.;
 28. Ministério da Saúde. Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar. 2004.
 29. Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales. [Internet]. 2001. Available from: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2001-5185>
 30. Associação Nacional das Farmácias ; Centro Tecnológico do Medicamento. Formulário Galénico Português. 1ª Adenda. 2005. 1ª Adenda. ANF. CETMED., editor. Lisboa.;
 31. Comissão da Farmacopeia Portuguesa. Farmacopeia Portuguesa. IX Edição. [Internet]. IX Edição. 2008. Available from: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_returnToFullPageURL=http%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fweb%2Finfarme d%2Fentidades%3Fp_auth%3D8
 32. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP) REFLECTION PAPER: FORMULATIONS OF CHOICE FOR THE PAEDIATRIC POPULATION AGREED BY PAEDIATRIC WORKING PARTY & QUALITY WORKING PARTY ADOPTION BY CHMP FOR RELEASE FOR CONSULTATION END OF CONSULTATION (DEADLINE FOR COMMENTS) [Internet]. 2005 [cited 2019 Oct 8]. Available from: <http://www.emea.europa.eu>

33. INFARMED. Medicamentos Manipulados. [Internet]. Available from:
<http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manipulados.pdf/e97d7cfe-6ff5-4cba-929a-64c95364a7e1>
34. Lavan M, Byrn SR, Knipp G. Pediatric Formulations: Knowledge Gaps Limiting the Expedited Preclinical to Clinical Translation in Children. AAPS PharmSciTech [Internet]. 2019 Feb 10 [cited 2019 Jul 3];20(2):73. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30631973>
35. Sweetman S. Martindale. The complete drug reference. 36th ed. Taunton (Massachusetts): Pharmaceutical Press; 2002. 1595 p.
36. Heitman T, Day AJ, Bassani AS. Pediatric Compounding Pharmacy: Taking on the Responsibility of Providing Quality Customized Prescriptions. Children [Internet]. 2019 May 4 [cited 2019 Jul 3];6(5):66. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31060226>
37. Lorezo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza JC, Moro MA, Portolés A. Velázquez. Farmacología Básica y Clínica. 18ª Edició. Editorial Médica Panamericana SA, editor. Madrid.; 2008.
38. Morselli PL, Franco-Morselli R, Bossi L. Clinical Pharmacokinetics in Newborns and Infants Age-related Differences and Therapeutic Implications. Clin Pharmacokinet [Internet]. 1980 [cited 2019 Jul 5];5(6):485–527. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7002417>
39. Milsap RL, Jusko WJ. Pharmacokinetics in the infant. Environ Health Perspect [Internet]. 1994 Dec [cited 2019 Jul 5];102 Suppl 11(Suppl 11):107–10. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7737034>
40. Lu H, Rosenbaum S. Developmental pharmacokinetics in pediatric populations. J Pediatr Pharmacol Ther [Internet]. [cited 2019 Oct 8];19(4):262–76. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25762871>
41. Bartelink IH, Rademaker CMA, Schobben AFAM, van den Anker JN. Guidelines on Paediatric Dosing on the Basis of Developmental Physiology and Pharmacokinetic Considerations. Clin Pharmacokinet [Internet]. 2006 [cited 2019 Jul 5];45(11):1077–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17048973>
42. ICH Topic E 11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population Step 5 NOTE FOR GUIDANCE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN THE PAEDIATRIC POPULATION DATE FOR COMING INTO OPERATION [Internet]. 2001 [cited 2019 Oct 13]. Available from: <http://www.emea.eu.int>
43. Katzung BG, Trevor AJ. Farmacología básica e clínica. 13ª Edição. AMGH Editora Ltda., editor. São Paulo.; 2017.
44. Callabed J. Fórmulas magistrales en pediatría y puericultura. 1ª Edición. Editorial

Comares., editor. Granada.; 1995.

45. Baldrick P. Developing drugs for pediatric use: A role for juvenile animal studies? *Regul Toxicol Pharmacol.* 2004;39(3):381–9.
46. Fda, Cder, phanm. General Clinical Pharmacology Considerations for Pediatric Studies for Drugs and Biological Products Guidance for Industry [Internet]. 2014 [cited 2019 Oct 8]. Available from:
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
47. Ginsberg G, Hattis D, Sonawane B, Russ A, Banati P, Kozlak M, et al. Evaluation of child/adult pharmacokinetic differences from a database derived from the therapeutic drug literature. *Toxicol Sci* [Internet]. 2002 Apr [cited 2019 Oct 8];66(2):185–200. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11896285>
48. Nahata MC. Lack of pediatric drug formulations. *Pediatrics* [Internet]. 1999 Sep [cited 2019 Jul 6];104(3 Pt 2):607–9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10469800>
49. Peiré García MA. Importancia de la farmacología clínica en Pediatría. *An Pediatría* [Internet]. 2010 Feb 1 [cited 2019 Jul 5];72(2):99–102. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1695403309006237>
50. SAAVEDRA S I, QUIÑONES S L, SAAVEDRA B M, SASSO A J, LEÓN T J, ROCO A A. Farmacocinética de medicamentos de uso pediátrico, visión actual. *Rev Chil pediatría* [Internet]. 2008 Jun [cited 2019 Jul 6];79(3):249–58. Available from:
http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062008000300002&lng=en&nrm=iso&tlng=en
51. Fernandez E, Perez R, Hernandez A, Tejada P, Arteta M, Ramos JT. Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults. *Pharmaceutics* [Internet]. 2011 Feb 7 [cited 2019 Oct 13];3(1):53–72. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24310425>
52. Crom VR. Pharmacokinetics in the Child [Internet]. Vol. 102, *Environ Health Perspect.* 1994 [cited 2019 Jul 6]. Available from:
<https://pdfs.semanticscholar.org/e0f3/38ca66357634a4d61a02b60369881dfe2960.pdf>
53. Alcorn J, McNamara PJ. Pharmacokinetics in the newborn. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2003 Apr 29 [cited 2019 Oct 11];55(5):667–86. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12706549>
54. Strolin Benedetti M, Baltes EL. Drug metabolism and disposition in children. *Fundam Clin Pharmacol* [Internet]. 2003 Jun [cited 2019 Oct 13];17(3):281–99. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12803568>
55. Liberato E, Medeiros Souza P, Aída Nogueira Silveira Luciane Cruz Lopes C. Fármacos

em crianças.

56. Zuppa AF, Barrett JS. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in the Critically Ill Child. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2008 Jun 1 [cited 2019 Jul 6];55(3):735–55. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031395508000904>
57. Mexico ; Caldwell P, Murphy S, Butow P, Craig J. Clinical trials in chil-dren [Internet]. Vol. 29, *Arzneim Forschung*. 2008 [cited 2019 Jul 6]. Available from: <http://ojs.actapediatrica.org.mx/index.php/APM/article/viewFile/483/482>
58. Nunn T, Williams J. Formulation of medicines for children. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2005 Jun [cited 2019 Jul 8];59(6):674–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15948931>
59. Prista LVN, Alves AC, Lobo JS, Morgado R. *Tecnologia farmacêutica (Vol.II)*. 8ª edição. 2003. 8ª Edição. Fundação Calouste Gulbenkian, editor. Lisboa;
60. Méndez Esteban M, Antequera Rodríguez-Rabadán J, Puebla García V, Pardo de Torres J, Gallego Lago V, Herreros de Tejada A. Formulaciones orales acuosas: una administración más segura para pediatría. *Rev OFIL*. 2006;
61. Allen L V. Basics of Compounding for Sterile, Nonsterile, and Quality Control Compounding: Process Analytical Technology: Appropriate for Sterile and Nonsterile Compounding? *Int J Pharm Compd* [Internet]. [cited 2019 Jul 2];23(2):123–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31085778>
62. tus consultas al CENTRO R DE, Redaccion C DE, Cendón A, Andrés Rodríguez L, Floro Area Moreira N, Cunqueiro Sarmiento C, et al. PATRICIA LÓPEZ COLMENERO *Farmacéutica EDITA: Colegio Oficial de Farmacéuticos de Pontevedra* [Internet]. [cited 2019 Oct 20]. Available from: <http://www.aeped.es>
63. Heitman T, Day AJ, Bassani AS. Pediatric Compounding Pharmacy: Taking on the Responsibility of Providing Quality Customized Prescriptions. *Children* [Internet]. 2019 May 4 [cited 2019 Jul 4];6(5):66. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9067/6/5/66>
64. Vila Jato JL. *Tecnología Farmacéutica. Volumen II: Formas farmacéuticas*. In: Editorial Síntesis., editor. 1ª Edición. Madrid.;
65. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2019 Jun 26];37(1):67–119. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehv317>
66. Barberà JA, Román A, Gómez-Sánchez MA, Blanco I, Otero R, López-Reyes R, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, SEPAR*. 7º. Respira. E, editor. 2017.

67. Kasper, D. L.; Fauci, A.S.; Hauser, S.L.; Longo, D.L.; Jameson, J.L.; Loscalzo J. Harrison's Principios de Medicina Interna, Manual de Medicina. 19ª Editio. México, D.F.: Mc Graw Hill Education;
68. Gómez SJ. Hipertensión arterial pulmonar. [Internet]. [cited 2019 Jun 29]. Available from: <https://www.neumosur.net/files/EB03-38 HTP.pdf>
69. ILLARO URANGA, A; IBARRA BARRUETA, O; ORIBE IBÁÑEZ M, LERTXUNDI ETXEBARRÍA, U; CORCOSTEGUI SANTIAGO B, IGLESIAS LAMBARRI, A; SANTOS IBÁÑEZ A. Tratamiento de la hipertensión pulmonar. Farm Hosp [Internet]. 2004;28. Available from: https://www.sefh.es/fh/22_7.pdf
70. María C, Arberas VE. Sociedad Española de Medicina Interna PROTOCOLOS HIPERTENSIÓN PULMONAR [Internet]. [cited 2019 Jun 26]. Available from: https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/capitulo-1_8.pdf
71. Ivy D. Pulmonary Hypertension in Children. Cardiol Clin [Internet]. 2016 Aug [cited 2019 Jul 9];34(3):451–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27443141>
72. Steven H. Abman, MD, Co-Chair; Georg Hansmann, MD, PhD, FAHA C-C, Stephen L. Archer, MD, FAHA, Co-Chair; D. Dunbar Ivy, MD, FAHA; Ian Adatia M, Wendy K. Chung, MD, PhD; Brian D. Hanna, MD; Erika B. Rosenzweig M, J. Usha Raj, MD; David Cornfield, MD; Kurt R. Stenmark M, Robin Steinhorn, MD, FAHA; Bernard Thébaud, MD, PhD; Jeffrey R. Fineman M, Titus Kuehne, MD; Jeffrey A. Feinstein, MD; Mark K. Friedberg M, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. 2015 [cited 2019 Jun 29]; Available from: <http://circ.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/CIR.0000000000000329/-/DC1>.
73. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary Arterial Hypertension [Internet]. Vol. 16, Downloaded from www.nejm.org by J K. GARMAN on. 2004 [cited 2019 Jun 29]. Available from: www.nejm.org
74. McLaughlin V V., Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. Circulation [Internet]. 2009 Apr 28 [cited 2019 Jun 26];119(16):2250–94. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192230>
75. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Le Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary Arterial Hypertension in France Results from a National Registry. [cited 2019 Jul 7]; Available from: www.atsjournals.org
76. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ V, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J [Internet]. 2007 Jul [cited 2019 Oct 27];30(1):104–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17360728>
77. McGoon MD, Miller DP. REVEAL: a contemporary US pulmonary arterial hypertension

- registry. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2012 Mar 1 [cited 2019 Jul 7];21(123):8–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22379169>
78. Fasnacht MS, Tolsa JF, Beghetti M. The Swiss registry for pulmonary arterial hypertension: The paediatric experience. *Swiss Med Wkly*. 2007 Sep 8;137(35–36):510–3.
 79. Moreno Galdó A, Jesús M, Cerro Marín D. 5 Hipertensión pulmonar en Pediatría Monografías en Neumología [Internet]. [cited 2019 Jul 9]. Available from: <http://www.neumologiaysalud.es/descargas/M4/M4-5.pdf>
 80. Widlitz A, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children. *Eur Respir J* [Internet]. 2003 Jan [cited 2019 Jul 9];21(1):155–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12570125>
 81. Haworth SG. The management of pulmonary hypertension in children. *Arch Dis Child* [Internet]. 2008 Jul [cited 2019 Jul 9];93(7):620–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18381346>
 82. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. [Internet]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound>
 83. Barberà JA, Román A, Gómez-Sánchez MÁ, Blanco I, Otero R, López-Reyes R, et al. Guía de diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar: resumen de recomendaciones. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2019 Jun 29];54(4):205–15. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300289617304362>
 84. Barst RJ, Ivy D, Dingemanse J, Widlitz A, Schmitt K, Doran A, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2003 Apr [cited 2019 Jul 9];73(4):372–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12709727>
 85. Masarweh OM, Bhardwaj A. Bosentan [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2019 [cited 2019 Jun 29]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31194433>
 86. Raposo-Sonnenfeld I, Otero-González I, Blanco-Aparicio M, Ferrer-Barba Á, Medrano-López C. Treatment With Sildenafil, Bosentan, or Both in Children and Young People With Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension and Eisenmenger's Syndrome. *Rev Española Cardiol (English Ed)* [Internet]. 2007 Jan [cited 2019 Jul 9];60(4):366–72. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1885585707601698>
 87. Ivy DD, Claussen L, Doran A. Transition of Stable Pediatric Patients With Pulmonary Arterial Hypertension from Intravenous Epoprostenol to Intravenous Treprostinil. *Am J Cardiol* [Internet]. 2007 Mar 1 [cited 2019 Jul 9];99(5):696–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17317374>
 88. Brion F, Nunn AJ, Rieutord A. Extemporaneous (magistral) preparation of oral medicines

- for children in European hospitals. *Acta Paediatr* [Internet]. 2003 Apr [cited 2019 Jul 9];92(4):486–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12801118>
89. Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar. [Internet]. Available from: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a
 90. SEFH SE de FH. SILDENAFILO 2,5 mg/mL SUSPENSIÓN ORAL. 2012 [cited 2019 Jul 9]; Available from: <http://www.nationwidechildrens.org/outpatient->
 91. Nahata MC, Morosco RS, Brady MT. Extemporaneous sildenafil citrate oral suspensions for the treatment of pulmonary hypertension in children. *Am J Heal Pharm* [Internet]. 2006 Feb 1 [cited 2019 Jul 9];63(3):254–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434784>
 92. Acofarma Distribución. FICHAS DE INFORMACIÓN TÉCNICA SILDENAFILO CITRATO [Internet]. [cited 2019 Oct 14]. Available from: <https://formulasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/f4e40d41a47ef389.pdf>
 93. Acofarma Distribución. FICHAS DE INFORMACIÓN TÉCNICA METILCELULOSA [Internet]. [cited 2019 Oct 14]. Available from: <https://formulasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/ffc3aae87c4218f4.pdf>
 94. Acofarma Distribución. FICHAS DE INFORMACIÓN TÉCNICA JARABE SIMPLE [Internet]. [cited 2019 Oct 14]. Available from: <https://formulasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/fe22fb96cb88bcca.pdf>
 95. Acofarma Distribución. FICHA DE INFORMACIÓN TÉCNICA ACOFAR SUSPENSIÓN ORAL [Internet]. [cited 2019 Oct 14]. Available from: <https://formulasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/fea57b2d4cb4a0e8.pdf>
 96. PREPARACIÓN DE LA FÓRMULA [Internet]. [cited 2019 Jul 8]. Available from: <http://www.formulistasdeandalucia.es/ficheros/sildenafilopediatrico.pdf>
 97. Malik A, Gorman G, Coward L, Arnold JJ. Stability of an Extemporaneously Compounded Oral Suspension of Bosentan. *Hosp Pharm* [Internet]. 2016 May [cited 2019 Jun 29];51(5):389–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27303093>
 98. Acofarma Distribución. FICHAS DE INFORMACIÓN TÉCNICA BOSENTAN MONOHIDRATO [Internet]. Available from: <https://formulasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/f93d0d5eb4f63054.pdf>
 99. Acofarma Distribución. FICHAS DE INFORMACIÓN TÉCNICA CARBOXIMETILCELULOSA SÓDICA [Internet]. [cited 2019 Oct 14]. Available from: <https://formulasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/f921caa6b2011bfc.pdf>

100. Acofarma Distribución. FICHAS DE INFORMACIÓN TÉCNICA GLICERINA [Internet]. [cited 2019 Oct 14]. Available from:
<https://formulasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/f0652fb8453f4dc1.pdf>
101. Acofarma Distribución. FICHAS DE INFORMACIÓN TÉCNICA ÁCIDO CÍTRICO [Internet]. [cited 2019 Oct 14]. Available from:
<https://formulasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/f92d2224c6ec2c8d.pdf>
102. Suárez-González J, Santoveña-Estévez A, Armijo-Ruiz S, Castillo A, Fariña JB. A High-Demanding Strategy to Ensure the Highest Quality Standards of Oral Liquid Individualized Medicines for Pediatric Use. AAPS PharmSciTech [Internet]. 2019 Jun 3 [cited 2019 Oct 19];20(5):208. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31161450>
103. Portada - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [cited 2019 Oct 20]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/>
104. Infarmed - INFARMED, I.P. [Internet]. [cited 2019 Oct 20]. Available from:
<https://www.infarmed.pt/>
105. Kienle PC. Compounding nonsterile preparations: USP and [Internet]. Vol. 23, Pharm Today. 2017 [cited 2019 Jul 2]. Available from: www.pharmacytoday.org
106. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use Ich Harmonised Tripartite Guideline Validation Of Analytical Procedures: Text And Methodology Q2(R1).
107. NCI Thesaurus. Bosentan (Code C47417). [Internet]. Available from:
https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/ConceptReport.jsp?dictionary=NCI_Thesaurus&ns=NCI_Thesaurus&code=C47417
108. Ministério dos Remédios - Tecnologia em Saúde [Internet]. [cited 2019 Nov 30]. Available from: <http://mire.pt/produtos/susysystem/>
109. Fagron Ibérica [Internet]. [cited 2019 Nov 30]. Available from: <https://es.fagron.com/es>
110. Analizador láser de tamaño de partículas Mastersizer 3000 [Internet]. [cited 2019 Nov 30]. Available from: <https://www.malvernpanalytical.com/es/products/product-range/mastersizer-range/mastersizer-3000>
111. A Basic Introduction to Rheology and Rheometry PART 1 – Viscosity [Internet]. [cited 2019 Nov 30]. Available from: <https://www.malvernpanalytical.com/en/learn/events-and-training/webinars/W180510BasicRheologyRheometry>
112. Bruxelas. PT PT COMISSÃO EUROPEIA. 2017.