



O impacto regulatório no desenvolvimento de formulações farmacêuticas – estudo de caso de um medicamento pediátrico

Rocha, H.V.A.^{1*}; Ferreira, V.L.O.¹; Oliveira, D.L.¹

¹Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos – Fiocruz

Recebido 19/04/2010 / Aceito 03/12/2010

RESUMO

O desenvolvimento de medicamentos tem sofrido grande avanço nos anos recentes. Diversas tecnologias têm surgido, incrementando as chances de obtenção de medicamentos mais adequados às inúmeras patologias que ainda assolam a humanidade. Tanto esses novos produtos quanto modernizações de produtos antigos sofrem, todavia, uma carga regulatória cada vez mais exigente e detalhista. Inúmeras são as normas atualmente em vigor voltadas especificamente para os produtos farmacêuticos. O trabalho do pesquisador focado no desenvolvimento de produtos farmacêuticos muda seu *modus operandi*, uma vez que a contemplação de tais normas passa a ser uma exigência preponderante e não mais apenas os aspectos estritamente técnicos, como outrora.

Palavras-chave: Comprimidos dispersíveis. Pediátrico. Legislação.

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de formulações farmacêuticas foi, desde seus primórdios, influenciado pelos aspectos técnicos envolvidos com a atividade terapêutica final desejada. Mais recentemente, os aspectos regulatórios têm assumido, todavia, uma parcela cada vez mais importante nas decisões e escolhas de linhas de desenvolvimento.

No cenário internacional, as exigências referentes ao desenvolvimento de produtos farmacêuticos, no que tange à documentação exigida a ser apresentada no ato do pedido de registro, já estão consolidadas há mais tempo. No Brasil, tais exigências foram aprimoradas principalmente após a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em 1999.

Atualmente, diversas regulamentações relacionam-se diretamente às etapas de desenvolvimento de produtos farmacêuticos. Entre elas, destacam-se: Resolução Específica nº01 de 29 de julho de 2005, que determina o “Guia prático para realização de estudo de estabilidade” (Brasil, 2005); RDC 210 de 04 de agosto de 2003, que determina o “Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos” (Brasil, 2003); RE 310 de 01 de setembro de 2004, que determina o “Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução” (Brasil, 2004); RE 893 de 29 de maio de 2003, que determina o “Guia para realização de alterações, inclusões e notificações pós-registro de medicamentos”; dentre inúmeras outras.

Não há, entretanto, uma resolução totalmente direcionada no Brasil para o desenvolvimento de produtos. As exigências existentes estão dispersas em regulamentações mais generalizadas, não sendo ainda restritas ao desenvolvimento exclusivo de formulações, mas também ao desenvolvimento de outras vias de administração e de novas formas farmacêuticas, novos fármacos, etc.

No âmbito internacional, todavia, as exigências já estão mais aprimoradas e detalhadas. Um exemplo disso foi a publicação do guia ICH Q8. O que ficou popularmente conhecido como ICH é a sigla de “International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use”, uma organização composta pelas autoridades regulatórias de Europa, Estados Unidos da América (EUA) e Japão. Sua criação ocorreu em abril de 1990 em Bruxelas (Bélgica) e, desde então, exerce papel central na política regulatória mundial, mesmo nos países não diretamente submetidos à sua jurisprudência. A ICH elabora vários guias e normativas para a área farmacêutica, destacando-se o Q8 (ICH Q8) para a área de desenvolvimento.

A ANVISA, desde sua criação, tem sido motivada pela elaboração de legislações para os diversos temas sobre os quais mantém controle. Durante este tempo, vários de seus regulamentos foram questionados pela comunidade científica e industrial do país. Com o tempo, entretanto, houve uma notável modernização de sua legislação e

Autor correspondente: Helvécio Vinícius Antunes Rocha - Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos - FIOCRUZ - Av. Comandante Guarany, 447 – Jacarepaguá – Rio de Janeiro - CEP.22775-903 – Rio de Janeiro, RJ - Fone: +55-21-33485020 - e-mail: helveciorocha@far.fiocruz.br

adequação cada vez mais estreita com as especificidades das inovações trazidas pelo mercado. A área farmacêutica, particularmente, tem sido alvo de muitas novas legislações, várias delas como atualizações de regulamentos já existentes e muitas outras como novos regulamentos para temas ainda não regulados, como, por exemplo, a RDC N° 69, de 01 de outubro de 2008, que trata de Boas Práticas de Fabricação de gases medicinais, tópico ainda não abordado em nenhuma normativa anterior.

Uma demanda de desenvolvimento de um produto como nova concentração no país seguiu para o grupo de desenvolvimento de um laboratório público federal do Brasil. A empresa já é fabricante de uma dosagem para tratamento adulto e deseja fabricar também uma formulação pediátrica, a qual é de dosagem seis vezes menor que a adulta. A equipe teve, então, de avaliar a situação tanto do ponto de vista técnico quanto dos aspectos regulatórios no intuito de garantir a adequação do produto a todos os aspectos previstos nas legislações vigentes e, ao mesmo tempo, assegurar um orçamento adequado aos objetivos do projeto.

O presente artigo busca relatar as etapas seguidas, as dificuldades enfrentadas e os resultados até então obtidos no desenvolvimento da referida formulação. O trabalho também pretende estimular o debate entre os setores acadêmico, produtivo e regulatório no sentido de garantir legislações robustas no atendimento às demandas da sociedade, mas também adequadas à dinamização do processo de desenvolvimento industrial farmacêutico no Brasil.

MATERIAL E MÉTODOS

Materiais

Foram utilizadas para a produção dos lotes experimentais as seguintes matérias-primas: celulose microcristalina 101 (Blanver Farmoquímica LTDA), croscarmelose sódica (Blanver Farmoquímica LTDA), lauril sulfato de sódio (Cognis), hidroxipropilcelulose LF (Hercules), estearato de magnésio (LTC), crospovidona (ISP), Emdex (JRS Pharma), lactose *spray-dried* (DMV-Fonterra), polvaroma de laranja (Unicon Tech), sacarina sódica (Valdequímica Produtos Químicos LTDA) e Ludiflash (BASF).

MÉTODOS

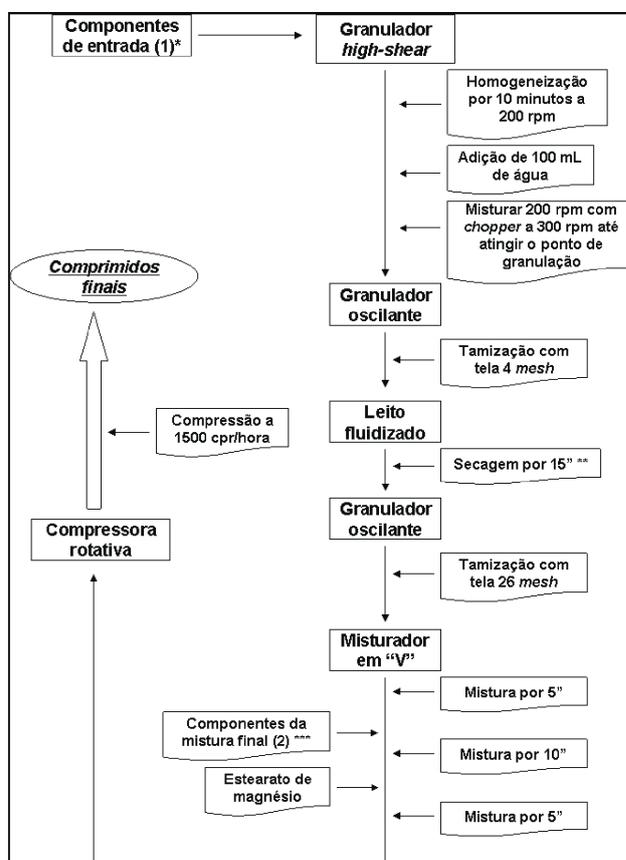
Preparo dos comprimidos

Granulação via úmida

A granulação úmida prestou-se a aglomerar o princípio ativo, uma vez que o mesmo é de baixa densidade e não apresenta fluxo adequado. O processo contou com uma mistura prévia (seca) do ativo com alguns excipientes, seguindo-se com a adição do líquido granulante, tamisação, secagem e uniformização da granulometria (pela passagem em granulador oscilante). O tamanho dos lotes foi de

1,0 kg (quilograma), sendo que a Figura 1 descreve detalhadamente o fluxograma do processo e a ordem de inclusão dos insumos.

A granulação úmida propriamente dita foi realizada pela mistura prévia dos pós em misturador/granulador *high-shear* Diosna Dierks & Sohne GmbH (modelo P 1/6) e adição do solvente de granulação (água, em todos os casos). Os parâmetros utilizados foram: velocidade do agitador na pré-mistura dos pós (200 rpm - rotações por minuto), velocidade de rotação das pás na etapa de granulação (200 rpm), amperagem das haletas durante a mistura dos pós (4,5 A - Amperes), amperagem das haletas durante a etapa de granulação (4,85 A), velocidade do chopper na etapa de granulação (300 rpm) e amperagem do *chopper* durante a etapa de granulação (0,69 A). A massa úmida foi tamisada manualmente, utilizando-se malha 4 *mesh*. Esses grânulos úmidos foram então submetidos à secagem.



* (1) Formulação 02, 03, 05 e 06: princípio ativo, celulose microcristalina 101, HPC-LF, croscarmelose sódica

Formulação 04: princípio ativo, celulose microcristalina 101, HPC-LF, crospovidona

Formulação 07: princípio ativo, celulose microcristalina 101, HPC-LF, Ludiflash

** Parâmetros: temperatura do ar de entrada (50-70 °C); vazão de ar (≥ 25%); pressão diferencial dos filtros (0,2-1,0 KPa); tempo de realização do shaker (30 segundos); umidade do granulado (a 110 °C até peso constante = 1,5-2,5%)

*** Formulação 02: lactose *spray-dried*, lauril sulfato de sódio

Formulação 03: lactose *spray-dried*, lauril sulfato de sódio, croscarmelose sódica, polvaroma de laranja, sacarina sódica

Formulação 04: lactose *spray-dried*, lauril sulfato de sódio, crospovidona, polvaroma de laranja, sacarina sódica

Formulação 05: Emdex, lauril sulfato de sódio, polvaroma de laranja, sacarina sódica

Formulação 06 e 07: Ludiflash, lauril sulfato de sódio, polvaroma de laranja, sacarina sódica

Figura 1 – Fluxo do processo de fabricação

A secagem dos grânulos úmidos foi realizada em leito fluidizado Glatt (modelo GPCG – 3) seguindo os

parâmetros a seguir: temperatura do ar de entrada 50 a 70°C, vazão do ar $\geq 25\%$, pressão diferencial dos filtros 0,2 a 1,0kPa e tempo de realização do *shaker* 30'. O processo foi seguido até que se atingisse umidade entre 1,5% e 2,5%, determinada em balança de infravermelho.

A massa seca foi calibrada em granulador oscilante, utilizando-se malha 26 *mesh*.

Mistura de pós

A mistura dos pós foi realizada em misturador tipo V (capacidade total: 7 litros; velocidade de funcionamento: 16 rpm). Os grânulos secos advindos da secagem foram misturados por cinco minutos. Foi feito um novo ensaio de umidade do material homogeneizado para certificar-se de que seu nível mantinha-se entre 1,5% e 2,5%. Logo após, foram adicionados os outros excipientes (com exceção do estearato de magnésio), seguindo-se nova mistura por dez minutos. Por fim, foi adicionado o estearato de magnésio à mistura, com agitação por cinco minutos. Ao final desse tempo, a mistura estava pronta para a etapa de compressão.

Compressão

A compressão foi realizada em compressora rotativa Manesty (modelo BB4) de 35 punções, utilizando punções de formato redondo, com diâmetro de 10mm, formando comprimidos planos, lisos e brancos. A produção foi de 1500 comprimidos por hora.

Os pesos médios dos comprimidos variaram de acordo com a formulação, conforme detalhadamente descrito ao longo do texto.

Testes prévios de formulação (avaliação do peso médio final)

Foram realizados testes com formulação placebo para verificação das espessuras dos comprimidos obtidos com formulações de peso médio 200, 250 e 300 mg. Esses testes foram realizados em virtude de não se ter disponíveis punções de diferentes diâmetros, os quais poderiam ser selecionados em função das características da formulação. Como a variabilidade de ferramentais disponíveis era reduzida, havia necessidade de avaliar uma possível adequação da formulação a tais acessórios. Assim, comprimidos finos demais deveriam ser descartados, uma vez que a integridade física dos mesmos ficaria comprometida.

Foram realizados também testes de variação de dureza dos comprimidos. A dureza dos comprimidos pode ser classificada em *baixa*, *média* e *alta*. Os resultados obtidos estão expostos na TABELA 01. Esses testes foram realizados considerando-se uma eventual dificuldade de conseguir integridade física dos comprimidos, uma vez que os mesmos poderiam apresentar espessura muito baixa tendo em vista os punções disponíveis para os testes.

Os estudos foram ainda realizados com a fabricação de comprimidos com durezas alta, média e baixa, buscando-se uma avaliação do impacto que a dureza poderia exercer nos parâmetros físicos dos comprimidos. Apesar de se saber que tais valores poderiam ser alterados em função da

inclusão do ativo, este foi incluso para tentar prever valores aproximados, além de as amostras já estarem disponíveis.

Análise dos comprimidos formulados

Dureza

O teste realizado seguiu a 4a Edição da Farmacopeia Brasileira, item V.1.3.1 (“teste de dureza”), e permitiu determinar a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. Para isso, foram utilizados dez comprimidos, eliminando qualquer resíduo superficial antes de cada determinação. Os comprimidos foram testados, individualmente, obedecendo sempre à mesma orientação sobre a forma, presença de ranhura e gravação e os resultados foram expressos indicando seus valores médio, mínimo e máximo. O valor médio deve ser igual ou superior a 30 N (aproximadamente 3 kgf), ainda de acordo com a referida farmacopeia.

O equipamento utilizado chama-se durômetro (Erweka Modelo TBH310MD).

Friabilidade

O teste realizado, seguindo a 4a Edição da Farmacopeia Brasileira, item V.1.3.2 (“teste de friabilidade”), permitiu determinar a resistência dos comprimidos à abrasão, quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica. O teste aplica-se, unicamente, a comprimidos não revestidos e consiste em pesar com exatidão um número determinado de comprimidos, submetê-los à ação do aparelho e retirá-los depois de efetuadas 100 rotações (25rpm em 4 minutos). Após remover qualquer resíduo de pó dos comprimidos, eles foram novamente pesados. A diferença entre o peso inicial e o final representou a friabilidade, medida em função da porcentagem de pó perdido.

São considerados aceitáveis os comprimidos com perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso ou a porcentagem estabelecida na monografia farmacopeica.

Peso médio

O teste realizado seguiu a 4a Edição da Farmacopeia Brasileira, item V.1.1 (“determinação de peso”). Foram pesados, individualmente, 20 comprimidos e determinou-se o peso médio. Podem ser toleradas não mais que duas unidades fora dos limites especificados (comprimidos de 80-250 mg: variação de $\pm 7,5\%$; acima de 250 mg: $\pm 5,0\%$) em relação ao peso médio, porém, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

Desintegração

Trata-se da mesma metodologia aplicada para desintegração de comprimidos simples, apenas modificando a temperatura da água utilizada (15-25 °C). O teste deve ser realizado sem o uso de disco. O tempo máximo é de 3 minutos.

Dissolução

O teste de dissolução dos comprimidos formulados foi realizado usando como meio de dissolução uma solução aquosa de lauril sulfato de sódio 0,5% e o aparato pá a 50 rpm, com temperatura de $37,0 \pm 0,5$ °C e volume de 900 mL. As alíquotas foram retiradas em tempos pré-determinados e as amostras foram analisadas por espectrofotometria na região do ultravioleta (293 nm).

Fineza de dispersão

Segundo o texto da Farmacopeia Europeia 5.0, no item referente a comprimidos (página 628), dois comprimidos devem ser adicionados a um recipiente com 100 mL de água purificada e agitados até a completa dispersão. Tal dispersão deve passar totalmente por uma peneira malha 24 *mesh* escala Tyler (com abertura de 710 μ m). Não há, entretanto, nenhuma menção a algum tipo específico de aparato a ser utilizado para o teste nem a velocidade a ser aplicada. Não existe também parâmetro tempo, sendo apenas necessária a total dispersão dos comprimidos.

Foram realizados ensaios no intuito de avaliar tais especificações. Três testes foram feitos (seus resultados estão expostos na Tabela 5) e, para todos eles, utilizou-se água à temperatura de 19°C e a dispersão foi passada por malha 28 (ressalta-se aqui a indisponibilidade de malha 24, o que não acarreta problema, tendo em vista que a peneira mais fina torna o teste mais discriminativo). A haste de agitação foi posicionada a 1 cm da base do becker utilizado.

Uma vez que não há descrição completa dos parâmetros analíticos a serem seguidos para o ensaio de fineza de dispersão, foram realizados alguns testes para definição de uma metodologia interna a ser seguida e adotada como comparativo entre os mesmos.

No Teste 01, foram utilizados comprimidos do tipo placebo de 250 mg. Foi utilizada a velocidade de agitação de

150 rpm durante dois minutos. Não sendo percebida a total dispersão dos comprimidos, aumentou-se a agitação para 200 rpm, a qual foi mantida por mais 8 minutos. Ao final do ensaio, ainda foram observadas partículas grosseiras na dispersão que ficaram retidas na malha. Esse placebo, todavia, não possuía desintegrante em sua formulação e o resultado não causou estranheza.

O Teste 02 foi feito com núcleos de comprimidos da formulação de 600 mg, apesar da ciência de que não se tratava de formulação dispersível. A velocidade foi mantida em 200 rpm. Após 15 minutos de teste, ainda eram observados aglomerados no fundo do becker. Entretanto, a parte dos comprimidos que dispersou passou pela malha sem retenção.

O Teste 03 foi realizado com núcleos de um lote da formulação de 600 mg, agora com velocidade de 250 rpm. A mesma observação anterior foi feita nesse teste.

Após a realização dos testes mencionados e com base nos resultados apresentados, ficaram definidos os seguintes parâmetros para realização dos ensaios quando dos testes com a formulação de 100 mg:

- Especificações da haste: de alumínio, base circular e em formato de hélice.
- Velocidade de rotação da haste: 250 rpm.
- Altura da haste para o fundo do recipiente: 1 cm.
- Capacidade do recipiente: 250 mL.
- Abertura da malha: 28 *mesh* (600 μ m).

Os lotes de teste fabricados foram avaliados segundo essa metodologia, cujos resultados estão demonstrados no item 3.2.

Formulações propostas

As formulações propostas estão apresentadas na Tabela 1. Por questões de confidencialidade, nem todos os valores puderam ser expressos. De qualquer forma, as variações essenciais à compreensão do impacto verificado nas formulações estão claramente identificadas.

Tabela 1 – Formulações propostas

Ingrediente	Formulação 01	Formulação 02	Formulação 03	Formulação 04	Formulação 05
	(biolote) %	(0901EX010) %	(0901EX011) %	(0901EX012) %	(0901EX013) %
Princípio ativo	a	a	b	b	b
Celulose microcristalina 101	c	c	c	c	c
Croscarmelose sódica (intragrânulo)	6,000	6,000	6,000	0	6,000
Croscarmelose sódica (extragrânulo)	0	0	4,000	0	0
Lauril sulfato de sódio	d	d	d	d	d
Hidroxipropilcelulose LF	e	e	e	e	e
Crospovidona (intragrânulo)	0	0	0	6,000	0
Crospovidona (extragrânulo)	0	0	0	4,000	0
Emdex1	0	0	0	0	27,500
Lactose <i>spray-dried</i>	19,800	19,800	23,500	23,500	0
Polvaroma de laranja	0	0	2,000	2,000	2,000
Sacarina sódica	0	0	0,300	0,300	0,300
Estearato de magnésio	f	f	f	f	f
TOTAL	100,000	100,000	100,000	100,000	100,000

Formulação 01: fórmula de 600 mg (original)

Formulação 02: formulação totalmente proporcional à de 600 mg

Formulação 03: fórmula com peso médio 250 mg, acréscimo de 4% de croscarmelose sódica extra-grânulo e adição de polvaroma e sacarina

Formulação 04: repetição da formulação 03 com substituição da croscarmelose por crospovidona

Formulação 05: formulação com peso médio 250 mg, manutenção da croscarmelose apenas intragrânulo, adição de polvaroma e sacarina e substituição de lactose *spray-dried* por Emdex

¹ Nome comercial de excipiente à base de dextrato

As formulações à base de Ludiflash estão apresentadas separadamente na Tabela 2.

Tabela 2 – Propostas de formulação à base de Ludiflash.

Ingrediente	Formulação 01	Formulação 06	Formulação 07
	(biolote)	(0901EX014)	(0901EX015)
	%	%	%
Princípio ativo	a	b	b
Celulose microcristalina 101	c	c	c
Croscarmelose sódica (intragrânulo)	6,000	6,000	0
Lauril sulfato de sódio	d	d	d
Hidroxiopropilcelulose LF	e	e	e
Lactose <i>spray-dried</i>	19,800	0	0
Ludiflash (intragrânulo)	0	0	6,000
Ludiflash (extra-grânulo)	0	27,500	27,500
Polvaroma de laranja	0	2,000	2,000
Sacarina sódica	0	0,300	0,300
Estearato de magnésio	f	f	f
TOTAL	100,000	100,000	100,000

Formulação 01: fórmula de 600 mg original

Formulação 06: formulação com peso médio de 250 mg e substituição da lactose *spray-dried* pelo Ludiflash na mistura final, além da adição de polvaroma de laranja e sacarina

Formulação 07: fórmula com peso médio 250 mg, substituição da lactose *spray-dried* pelo Ludiflash na mistura final e de croscarmelose sódica por Ludiflash na granulação úmida, além da adição de polvaroma de laranja e sacarina.

RESULTADOS

Definição do peso médio final

Conforme resultados apresentados na Tabela 3, é possível observar que houve pequena variação nas três faixas de peso testadas. Em todos os casos, o desvio-padrão nas propriedades físicas avaliadas foi muito baixo, não sendo possível discriminar os testes apenas pelos resultados analíticos encontrados. De qualquer forma, é notório que os comprimidos com peso mais baixo têm espessura muito pequena, o que os tornaria inviáveis em termos de fabricação industrial. Esse fato deve-se, como relatado, à indisponibilidade de punções de diâmetro inferior. Assim, com os punções disponíveis, o peso baixo acarreta uma espessura muito baixa e impraticável industrialmente. A aquisição de jogos de punções novos acarreta um custo para o projeto e há também o tempo de aquisição e importação dos acessórios, o qual, muitas vezes, não pode ocorrer devido ao cronograma já previamente estabelecido e à pressão de mercado para lançamento de produtos.

Todos os testes dos comprimidos placebos, nas três faixas de dureza testadas, foram aprovados nos critérios de friabilidade, embora este resultado ainda dependesse dos testes feitos com a formulação real, uma vez que o placebo não reproduz fielmente a formulação final. Além disso, no caso do teste I (formulação de 200 mg), a formulação com maior dureza apresentou dificuldade de processabilidade, forçando bastante a compressora, o que sugere não ser adequado para uma transposição de escala.

Tabela 3 – Resultados obtidos com os comprimidos placebos

TESTE	Peso médio (mg)	Dureza (Kp)	Espessura (mm)
	Média (Desvio-padrão)*	Média (Desvio-padrão)	Média (Desvio-padrão)
I	201,5 (1,3)	3,12 (0,29)	2,47 (0,02)
	207,0 (1,8)	7,39 (0,32)	2,29 (0,02)
	207,4 (3,3)	8,79 (0,41)	2,25 (0,03)
	249,2 (1,5)	3,98 (0,28)	3,05 (0,02)
II	248,3 (1,6)	7,25 (0,27)	2,8 (0,01)
	251,9 (1,6)	9,53 (0,52)	2,76 (0,02)
III	299,0 (1,1)	3,40 (0,29)	3,78 (0,02)
	299,4 (1,8)	7,51 (0,32)	3,42 (0,02)
	303,8 (2,3)	9,48 (0,75)	3,24 (0,03)

* Segundo a Farmacopeia Brasileira IV Edição, para comprimidos com pesos médios entre 80-250 mg, a variação permitida é de 7,5%, ao passo que, para aqueles com massa maior que 250 mg, a variação máxima é de 5,0%.

Os comprimidos foram partidos e, ainda assim, não apresentaram aspecto pulverulento após o ensaio, demonstrando certa capacidade do comprimido em resistir à divisão sem que suas partes divididas perdessem a integridade física necessária.

A formulação de 300 mg (Teste III), entretanto, apresentou uma espessura levemente maior, o que poderia dificultar um pouco a partição dos comprimidos. Assim, sugere-se que o melhor peso médio seja na faixa de 250 mg para as características de uso da formulação proposta.

É importante ressaltar que este peso médio (250 mg) não é proporcional à formulação de 600 mg de princípio ativo (a qual foi processada com 1.200 mg como peso médio final). Aqui já é possível identificar uma dificuldade no desenvolvimento da formulação com base em aspectos regulatórios. A ANVISA estabelece (apesar de isso não estar detalhadamente declarado em nenhum documento regulamentar) que formulações de menor dosagem devem ser qualitativa e quantitativamente proporcionais àquela de maior dosagem que foi submetida aos testes *in vivo* e contra a qual os parâmetros de qualidade devem ser comparados. Assim, no caso de uma formulação de 600 mg de princípio ativo apresentar peso médio de 1200 mg, uma formulação de 100 mg de princípio ativo deveria ter 200 mg de peso médio final do comprimido, considerando a manutenção da proporcionalidade entre todos os seus componentes. Cabe ressaltar, portanto, que, no caso de tal valor mostrar-se realmente como a melhor alternativa, deverá haver solicitação de parecer junto ao órgão regulador para que o mesmo possa pronunciar-se sobre o tema.

Fineza de dispersão

Esse teste foi feito de duas formas: na primeira, variou-se o tempo de dispersão dos comprimidos de acordo com o tempo de desintegração de cada comprimido, avaliado visualmente (os resultados desses primeiros testes estão relacionados na Tabela 4). Na segunda forma, estipulou-se o tempo de três minutos para a dispersão total dos comprimidos nos 100 mL de água, tendo em vista que esse é o tempo limite para o teste de desintegração.

Pode-se observar que a especificação de três minutos como tempo máximo de desintegração restringiu ainda mais os lotes “aprovados” por esse teste. Essa especificação mais criteriosa poderá permitir melhor seleção entre as formulações.

Tabela 4 – Resultados do teste de “fineza de dispersão” com o tempo de desintegração determinado visualmente

Lote	Tempo de desintegração	Resultado
0901EX010	4' 00"	Passou facilmente pela malha apresentando ligeira retenção.
0901EX011	6' 00"	Passou facilmente pela malha apresentando ligeira retenção.
0901EX012	10' 00"	Passou pela malha apresentando uma retenção maior do que nas duas anteriores.
0901EX013	7' 00"	Passou facilmente pela malha apresentando ligeira retenção.
0901EX014 Dureza Maior	6' 00"	Passou totalmente pela malha.
0901EX014 Dureza Menor	3' 00"	Passou facilmente pela malha apresentando ligeira retenção.
0901EX015 Dureza maior	60' 00"	Não passou pela malha apresentando retenção de grânulos de tamanho razoável e que ofereceram resistência à quebra.
0901EX015 Dureza menor	27' 00"	Não passou pela malha apresentando retenção de grânulos de tamanho razoável e que ofereceram resistência à quebra.

* Especificações:
 •Recipiente de 250 mL•
 •Malha 28mesh

•Haste fixada a 1 cm do fundo do recipiente
 •Velocidade de rotação da haste: 250 rpm
 •Haste de alumínio, base circular e com hélice no centro

Ensaio físicos dos comprimidos

Os resultados de dureza e espessura estão apontados na Tabela 3. Pode-se verificar que um aumento na força de compressão, como era previsto, acarretou elevação nos valores de dureza.

Ensaio de dissolução

Para complementação da comparação entre os diferentes lotes, foi realizada, também, uma análise do perfil de dissolução. Os resultados estão apresentados na Tabela 5 e visualizados em gráfico na Figura 2.

Tabela 5 – Resultados dos ensaios de perfil de dissolução

Lote	% dissolvida				
Tempo	0901EX010	0901EX011	0901EX012	0901EX013	Referência
0	0	0	0	0	0
10	64,94	74,29	60,88	67,79	41,87
15	76,52	89,94	69,38	82,09	63,55
30	88,94	99,61	80,60	95,94	91,88
45	93,16	103,18	86,13	97,72	95,56
90	97,47	104,99	91,18	99,22	99,20

Tempo	0901EX014 (Dureza baixa)	0901EX014 (Dureza média)	0901EX014 (Dureza alta)	0901EX015 (Dureza baixa)	0901EX015 (Dureza média)
0	0	0	0	0	0
10	75,26	55,10	15,30	75,26	7,29
15	84,04	71,76	21,06	84,04	11,36
30	89,98	90,61	38,77	89,98	24,60
45	92,54	94,44	54,90	92,54	37,89
90	92,28	96,84	84,71	92,28	74,72

Segundo critérios estabelecidos na Resolução RE nº310 da ANVISA, de 01 de setembro de 2004, para a

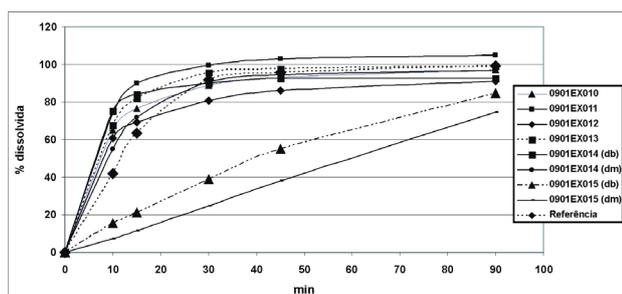


Figura 2 – Perfil de dissolução comparativo dos lotes testados

equivalência entre lotes faz-se necessário que $f1 < 15,0$ e $f2 > 50,0$. Pelos dados apresentados acima, apenas a formulação 0901EX014 (dm) estaria aprovada pelos critérios de equivalência farmacêutica, como pode ser visto pelos resultados apresentados na TABELA 6. Esse lote, todavia, não foi o que melhor resultado apresentou no teste de fineza de dispersão.

Tabela 6 – Fatores de diferença (f1) e semelhança (f2) dos ensaios de dissolução de cada lote experimental produzido com relação ao medicamento referência

Lote	45 minutos		90 minutos	
	f1	f2	f1	f2
0901EX010	14,1	43,67	10,98	46,04
0901EX011	25,27	33,29	20,35	35,52
0901EX012	15,56	45,31	13,67	46,64
0901EX013	17,29	39,62	12,92	42,02
0901EX014 (db)	20,08	35,28	16,64	37,41
0901EX014 (dm)	8,15	55,13	6,69	57,27
0901EX015 (db)	55,60	18,94	45,23	21,04
0901EX015 (dm)	72,30	13,27	60,25	15,16

Teste de desintegração

Em relação ao teste de desintegração, apenas o lote 0901EX014 (dB) estaria aprovado, conforme pode ser avaliado na Tabela 7 e constatado pelo critério diferenciado desse teste para os comprimidos aqui propostos.

Tabela 7 – Tempo de desintegração dos lotes experimentais testados.

Lotes	Amostras						Média	Temperatura do meio
	1	2	3	4	5	6		
0911EX010	2' 45"	3' 10"	3' 20"	3' 30"	3' 40"	4' 20"	3' 28"	18°C
0901EX011	3' 10"	3' 35"	4' 00"	4' 20"	5' 00"	5' 20"	4' 14"	19°C
0901EX012	4' 30"	6' 20"	6' 50"	6' 59"	7' 10"	8' 00"	6' 38"	19°C
0901EX013	5' 00"	5' 50"	6' 00"	6' 10"	6' 20"	6' 35"	5' 59"	18°C
0901EX014 (db)	1' 10"	1' 20"	1' 20"	1' 25"	2' 05"	2' 45"	1' 41"	19°C
0901EX014 (dm)	4' 30"	4' 40"	4' 55"	5' 00"	5' 10"	5' 20"	4' 56"	18°C
0901EX015 (db)	12' 20"	19' 50"	22' 00"	22' 00"	>30'	>30'	22' 42"	18°C
0901EX015 (dm)	>30'	>30'	>30'	>30'	>30'	>30'	>30'	19°C

DISCUSSÃO

O foco inicial do trabalho foi o desenvolvimento de uma formulação pediátrica, necessidade hoje encontrada para vários princípios ativos disponíveis no mercado. Há uma grande carência de formulações adaptadas para o perfil pediátrico, o qual tem necessidades próprias e específicas (Nahata, 1999). Nahata, sobre isso, sugere a implementação de formulação líquidas com estabilidade comprovada.

Entretanto, atualmente há uma recomendação da Organização Mundial da Saúde em relação às formulações pediátricas, focada em sólidos orais (WHO, 2007; Committee, 2007).

A população pediátrica, para uma adesão mais completa e irrestrita ao tratamento, deve ter condições de prescrever medicamentos adequados ao paladar dos pacientes, sem, contudo, tornar o medicamento atrativo demais, o que, por sua vez, poderia acarretar riscos de automedicação e intoxicação (Sutcliffe & Wong, 2006; Strickley et al., 2008; Ernest et al., 2007; Standing & Tuleu, 2005).

Entre os aditivos (excipientes) que podem ser incluídos nas formulações pediátricas para melhoria de sabor estão os flavorizantes e edulcorantes (Ernest et al., 2007). Vários desses insumos, todavia, apresentam relatos de cuidados sobre seu uso para esta classe de pacientes em virtude de possíveis efeitos tóxicos e riscos para tais pacientes. O aspartame, por exemplo, pode gerar metabólitos, como metanol, ácido aspártico e fenilalanina, os quais podem apresentar riscos ao paciente (Cram, 2009). Controvérsias também pairam sobre o uso de sacarina (Hoppu, 2009).

De acordo com a Farmacopeia Europeia, comprimidos de rápida desintegração (*rapid disintegrating tablets* – RDTs) consistem em formas farmacêuticas sólidas capazes de dispersarem/dissolverem na saliva e posteriormente serem deglutidos sem a necessidade de ingestão de água (European Pharmacopoeia 4.1). Todos os RDTs aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) são também classificados como comprimidos de desintegração oral.

Devido a essas propriedades, esses comprimidos representam uma alternativa viável para aumentar a adesão de pacientes com dificuldades de deglutição (Sastry et al., 2000).

Os comprimidos de rápida desintegração apresentam todas as vantagens dos comprimidos convencionais em relação a outras formas farmacêuticas, ou seja, estabilidade química e física, maior precisão da concentração do fármaco, fácil manuseio, dentre outras (Seager, 1998; Dobetti, 2001; Habib et al., 2000). Além disso, também apresentam algumas vantagens das formulações líquidas por possibilitarem fácil administração, evitando o risco de disfagia resultante de formas sólidas. Portanto, são indicados a pacientes geriátricos e pediátricos e pacientes com distúrbios mentais ou náuseas persistentes, bem como aqueles que, em determinadas situações, não têm fácil acesso à água.

Todas essas informações foram consideradas durante o estágio de concepção do novo medicamento. Uma avaliação de grande importância para a isenção do

estudo de bioequivalência da nova formulação foi a leitura cuidadosa da legislação vigente sobre o assunto.

A princípio, a legislação mandatória é a RDC nº 136 de 29 de maio de 2003, a qual dispõe sobre o registro de medicamento novo no país. Segundo a mesma, este seria um caso de realização de pesquisa clínica. Adiante, será possível verificar, todavia, que a resolução referente à isenção de estudos de bioequivalência abre precedente para esse caso, havendo, entretanto, alguns pontos não totalmente delimitados pelas legislações ora disponíveis.

Há, como dito, a possibilidade de entendimento diferenciado perante outras legislações. Uma das principais fontes nesse caso é a Resolução RE nº893 de 29 de maio de 2003 (republicada em 07 de novembro de 2003) [Brasil, 2003]. Seu item 2.7 trata especificamente da “alteração de excipientes” e, mais detalhadamente, o subitem 2.7.5, segundo o qual será necessária apresentação da “*descrição da quantidade de cada substância expressa no sistema métrico decimal ou unidade padrão, com indicação de sua função na fórmula e a respectiva referência de especificação de qualidade descrita na Farmacopéia Brasileira ou, na ausência desta, em outros códigos oficiais autorizados pela legislação vigente*”; o subitem 2.7.9 requer ainda “*para formas farmacêuticas sólidas, perfil de dissolução comparativo quando aplicável*”. Não há, em um primeiro momento, nenhuma exigência de novo estudo de bioequivalência. Não há também, todavia, nenhum detalhamento quanto ao tipo de alteração do excipiente, à porcentagem permitida nem quanto à particularidade química ou funcionalidade do mesmo.

O item 3.3.10.2 da RE 893/03, no entanto traz o seguinte texto: “*Para registro de uma formulação não proporcional ou concentração maior que aquela registrada, a empresa deverá apresentar relatório técnico com os resultados e avaliação do novo estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, conforme a legislação vigente*”. O que a ANVISA considera como “*formulação proporcional*”, entretanto, não está claramente estabelecido. Com isso, não há um critério totalmente claro sobre o tema, causando dúvida no formulador sobre a necessidade de manutenção de uma proporcionalidade cujo conceito real não está plenamente estabelecido.

Mais recentemente, foram publicadas as “*recomendações da ANVISA para alterações pós-registro de medicamentos*” (Brasil, 2008). Elas trazem um item específico de alteração de excipientes e as divide em três níveis. Apenas as alterações de nível 1 ou 2 são isentas de novos estudos de bioequivalência e em nenhum dos dois casos é mencionado inclusão de novo excipiente na formulação. Assim, caso seja realmente necessária a inclusão de polvaroma e/ou sacarina para adequação de palatabilidade da formulação, a mesma acarretará, pela leitura simples da legislação, a necessidade de novo estudo de bioequivalência.

Como mencionado acima, outra legislação que corrobora essa avaliação é a Resolução RE nº897, de 29 de maio de 2003 (Brasil, 2003a). Trata-se do “*guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência*”. Segundo a mesma, “*no caso de medicamentos genéricos de liberação imediata e cápsulas de liberação modificada (retardada ou prolongada), com várias dosagens, mesma*

forma farmacêutica e formulações proporcionais (grifo do autor), fabricados pelo mesmo produtor, no mesmo local de fabricação, o(s) estudo(s) de bioequivalência deverá(o) ser realizado(s) com a maior dosagem ficando isentas desse estudo as de menor dosagem, caso os perfis de dissolução dos fármacos, entre todas as dosagens, sejam comparáveis conforme o “Guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata” (FFSOLI). Não sendo possível utilizar a maior dosagem no estudo de bioequivalência deve-se justificar tecnicamente. Esta regra se aplica aos fármacos que apresentam farmacocinética linear na faixa terapêutica”. Fica claramente exposto que as formulações deverão ser proporcionais, o que não é o caso das Formulações 03, 04 e 05 propostas na Tabela 1; pelo menos não em uma concepção clássica de proporcionalidade, o que não fica explícito em nenhuma das legislações.

O desenvolvimento da nova formulação teve como um de seus norteadores a obtenção de uma formulação totalmente proporcional à de 600 mg com o intuito de se conseguir isenção de um novo estudo de bioequivalência (a formulação de 600 mg de ativo apresentou peso médio teórico final de 1200 mg). Este estudo representa um custo alto para os projetos de desenvolvimento e, nesse caso específico, constitui-se desnecessário do ponto de vista biofarmacêutico. Além disso, os bioensaios de formulações pediátricas, dependentes dos protocolos clínicos estabelecidos, serão realizados em adultos e, nesse caso, a formulação de maior dosagem já foi testada nessa faixa etária. Uma formulação de 100 mg de princípio ativo, por sua vez, para atingir a total proporcionalidade com a de maior dosagem, deveria apresentar peso médio teórico final de 200 mg, ou seja, seis vezes menor.

Esta proposta apresenta a dificuldade de a formulação original não ter sido desenvolvida com o objetivo de ser uma apresentação dispersível e sua proporcionalidade para um comprimido de menor peso médio pode não ser suficiente para conseguir atingir a especificação de dispersividade identificada na Farmacopeia Europeia 5ª Edição.

Faz-se já importante ressaltar que, de todas as Farmacopeias consultadas e aceitas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, apenas a Europeia faz menção explícita a métodos de avaliação dessas formas farmacêuticas. Além disso, a Farmacopeia Brasileira não traz informações específicas sobre o tema.

Todos os testes, nas três faixas de dureza testadas, foram aprovados em termos de friabilidade, conforme verificado na Tabela 9. Entretanto, esse resultado ainda dependia dos testes feitos com a formulação real, uma vez que o placebo não reproduz tal formulação. Além disso, no caso do teste I (formulação de 200 mg), a formulação com maior dureza apresentou dificuldade de processabilidade, forçando bastante a compressora, o que sugere não ser adequado para uma transposição de escala. A formulação de 200 mg, pela espessura mais baixa verificada, poderia, ainda, apresentar desagregação excessiva dos comprimidos quando do processo de partição dos mesmos, acarretando possível perda do princípio ativo e levando a um prejuízo no tratamento.

A formulação de 300 mg (Teste III), entretanto, apresentou uma espessura levemente maior, o que poderia dificultar um pouco a partição dos comprimidos. Assim,

sugere-se que o melhor peso médio seja na faixa de 250 mg para as características de uso da formulação proposta. É importante ressaltar que esse peso médio (250 mg) não é proporcional à formulação de 600 mg de ativo (processada com 1.200 mg), o que, por sua vez, já acarretaria um impacto regulatório.

Ressalta-se também que, até o presente momento, a ANVISA não preconizou nenhum medicamento de referência para essa dosagem, não havendo, portanto, um produto contra o qual a nova formulação devesse ser comparada, uma exigência das RDCs 16/2007 (Brasil, 2007a) e 17/2007 (Brasil, 2007b). Dessa forma, elege-se a formulação de 600 mg original como “referência” para os testes comparativos, considerando-se a não equivalência entre as mesmas uma vez que as dosagens são diferentes. De qualquer forma, tal alternativa já está exposta na RE 897, como acima informado, na medida em que se trata de formulações proporcionais produzidas pela mesma empresa e no mesmo local de fabricação.

A solicitação também acarreta outra dificuldade que deverá ser avaliada em termos regulatórios: a inclusão de edulcorante e de aroma para adequação à faixa pediátrica constitui alteração qualitativa da fórmula, uma vez que tais excipientes não estão presentes na formulação de 600 mg.

As formulações assim propostas estão expostas na Tabela 1, que apresenta também a de 600 mg como comparativo (Formulação 01).

A Formulação 02 foi realizada no intuito de verificar se a mesma seria aprovada nos parâmetros de dispersividade determinados pela Farmacopeia Europeia. A Formulação 01, original, não foi desenvolvida com esse intuito e, assim sendo, provavelmente não cumprirá os quesitos de dispersividade. De qualquer forma, a formulação original foi processada com dureza acima de 30 Kp, o que não foi reproduzido na Formulação 02, na qual buscou-se faixa de 3-12 Kp, com média 7,5 Kp. Essa mesma faixa foi adotada para as outras formulações.

A Formulação 03 foi proposta com a adequação de peso médio para uma faixa mais apropriada, como relatado acima. Além disso, são acrescentados 4% de croscarmelose sódica na fase externa, buscando maior poder de desintegração da formulação, além dos constituintes de melhoramento de sabor (sacarina e polvaroma).

A Formulação 04 substitui a croscarmelose pela crospovidona, que também é um desintegrante eficiente e pode apresentar resultados mais eficientes que a croscarmelose em alguns casos.

A Formulação 05 faz uso de outro excipiente, o composto Emdex. Sua composição é à base de dextrato, indicado como diluente de compressão direta em comprimidos mastigáveis, não mastigáveis, solúveis, dispersíveis e efervescentes, com boas propriedades de fluxo e ligante (Armstrong, 2000). Armstrong, em seu estudo, relata que comprimidos com dextratos aumentam sua dureza nas primeiras horas após a fabricação, não sendo, todavia, observados aumentos incrementais durante a estabilidade. Isso pode significar que a compressão necessite ser realizada com uma faixa de dureza mais baixa, considerando um aumento posterior na mesma.

Outro excipiente avaliado foi o Ludiflash. Segundo informações do fabricante (BASF), trata-se de um excipiente totalmente inovador, destinado à fabricação de formulações

oro-dispersíveis. Esse é um diferencial em relação às proposições acima citadas, as quais focam especificamente em formulações dispersíveis. Estas devem ser dispersas em um copo com água e administradas, enquanto as formulações orodispersíveis podem ser administradas diretamente aos pacientes, inclusive sem a necessidade de ingestão de líquidos para facilitar a deglutição. Segundo o fabricante, o excipiente proporciona uma dispersão fina e cremosa quando em contato com a saliva, a qual acarreta uma sensação agradável ao paciente.

Sua composição é constituída de 90% de D-manitol, 5% de crospovidona (Kollidon CL-SF) e 5% de poli(vinil acetato) (Kollicoat SR 30D). Trata-se de um coprocessado com funções diferenciadas em relação à mistura simples de seus componentes. Não há indicação explícita de faixa de concentração adequada nas formulações, mas são encontrados exemplos de formulações do próprio fabricante desde 19,85% a 89,03%. Além disso, pode ser aplicado tanto em processos de compressão direta quanto na granulação úmida.

Assim, são propostas duas outras formulações, que podem também se adequar perfeitamente à proposta inicial, discriminada na Tabela 2.

Todas as formulações aqui propostas foram comprimidas utilizando punção 10 mm plano e, logicamente, tais comprimidos não serão revestidos. Segundo a legislação vigente, essa diferença não acarretaria, por si só, uma não equivalência farmacêutica com o produto de 600 mg, uma vez que o revestimento desta última não é funcional.

Pelo exposto acima, pode-se observar que as formulações propostas apresentam comportamentos diferenciados em relação aos diversos parâmetros avaliados.

No que tange à processabilidade, as Formulações 04 (0901EX012) e 05 (0901EX013) apresentam problemas de variação de peso, sendo excluídas frente aos resultados uniformes dos outros lotes.

Quanto ao perfil de dispersibilidade, foram avaliados os resultados de desintegração e de fineza de dispersão, conforme recomendação da Farmacopeia Europeia. Os resultados de desintegração aprovam apenas a Formulação 06 com dureza baixa; com a dureza média da faixa, todavia, a Formulação 02 é aquela com melhores resultados, apesar de ainda assim estar reprovada neste teste. A Formulação 02 tem a vantagem adicional de ser totalmente proporcional à de 600 mg, favorecendo seu registro junto à ANVISA.

Os resultados de fineza de dispersão, por sua vez, indicam adequação de algumas das fórmulas, enquanto outras não foram aprovadas. Pelos resultados da Tabela 4, a formulação que demorou menos tempo para dispersar-se foi a Formulação 06, de dureza menor. A Formulação 02 também obteve um resultado satisfatório e bem próximo ao da Formulação 06. Na Tabela 06, os resultados de fineza de dispersão da Formulação 02 e 06, de dureza menor, também foram satisfatórios, sendo que todas as outras formulações foram reprovadas, excluindo a Formulação 07, que não foi testada por ter sido gasto um tempo de dispersão muito maior que três minutos no primeiro teste.

Além disso, pode-se observar que a dureza influencia a desintegração dos comprimidos formulados. Os resultados demonstraram que a dureza deverá ser baixa, entre 4 e 8 kgf: não menos que 4kgf para não obter

comprimidos abaixo da especificação farmacopeica de 3kgf durante a estabilidade e não mais que 8kgf para não acarretar tempos de desintegração muito elevados.

Ainda de acordo com todos os resultados dos lotes, a Formulação 02 foi a que se comportou melhor, sendo ela totalmente proporcional ao comprimido de 600mg e, apesar da desintegração estar um pouco acima de três minutos, foi a que obteve melhor tempo dentre as outras formulações de dureza parecida. Logo, se forem feitos testes com dureza mais baixa, o tempo de desintegração pode ficar abaixo de três minutos e, assim, cumprir com os requisitos farmacopeicos. Além disso, essa formulação não possui a sacarina e o polvaroma de laranja, que também devem ser adicionados e testados. Ressalta-se aqui mais uma vez que tais excipientes não estão presentes na formulação adulta (600 mg) originalmente desenvolvida.

Outra formulação que também obteve bons resultados foi a Formulação 06, com dureza baixa e tempos de desintegração satisfatórios. Com isso, essa formulação não deve ser abandonada.

Além disso, pode ser testada novamente a Formulação 07, haja vista que a outra formulação, que também tem Ludiflash (Formulação 06), obteve resultados satisfatórios. Talvez a Formulação 07 não tenha obtido os mesmos resultados positivos apenas devido aos problemas de processo verificados.

Quando os resultados de dissolução são inseridos na comparação, pode-se observar não haver correlação entre os valores de dispersão e desintegração com o perfil de dissolução dos lotes testados.

Apesar de o lote 0901EX014 (dm) ser o único com valores aprovados de f1 e f2, o lote 0901EX010 apresentou resultados próximos aos aprovados e talvez outras pequenas variações; a inclusão do aroma e do edulcorante poderiam dar melhores resultados.

Por tudo o que foi exposto, pode-se observar não ter havido uma conclusão geral sobre o resultado do trabalho. Isso se deve ao fato de ainda haver algumas dúvidas em relação às reais exigências regulatórias envolvidas em tal estudo.

De um lado, o formulador hoje situado em uma indústria farmacêutica enfrenta vários desafios: tempo (a urgência no desenvolvimento e lançamento de produtos é comum a todas as empresas), escassez de recursos (as ondas de problemas econômicos mundiais e a necessidade de produtos mais baratos para facilitar a concorrência), princípios ativos cada vez mais complexos do ponto de vista farmacotécnico e biofarmacêutico (o que demanda uma carga de trabalho mais intensa na execução dos projetos, os quais exigem maior versatilidade científica), dentre inúmeros outros. De outro, o ambiente regulatório cada vez mais exigente estreita as possibilidades de alternativas em casos como o tratado neste artigo. Sabe-se que as exigências mais recentes são amplamente amparadas em aspectos científicos, as quais se mostram como um avanço do sistema regulatório na garantia de qualidade dos produtos disponibilizados à população. Tal ambiente, todavia, ainda é, de certa forma, muito novo no Brasil, considerando-se a criação da ANVISA somente no final da década de 1990, muito após já estarem estabelecidas as agências dos países desenvolvidos.

Esse fato faz com que ainda existam muitos campos não totalmente regulados, demandando revisões de legislações já estabelecidas e criação de outras. O próprio ambiente internacional ainda está em plena mutação, adaptando-se aos novos conhecimentos e tecnologias.

No caso em questão, a busca por uma formulação pediátrica é plenamente justificada pela carência desses produtos no mercado. O grupo de desenvolvimento envolvido no projeto agora vislumbra um horizonte que não passa apenas pelos detalhamentos de seus conhecimentos técnico-científicos, mas também repousa nas avaliações do sistema regulatório, não totalmente esclarecido em todos os seus pontos, tornando algumas decisões passíveis de avaliações particulares e individuais.

Os próximos passos na finalização do desenvolvimento do produto serão norteados pelas decisões a serem tomadas na esfera regulatória, tendo sempre como foco a garantia de lançamento de um produto com respaldo em todos os aspectos de segurança do paciente.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos técnicos do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica de Farmanguinhos que ajudaram no processamento dos lotes e aos analistas do Laboratório de Desenvolvimento e Validação Analítica pela execução dos testes físico-químicos, incluindo a dissolução dos comprimidos.

ABSTRACT

Regulatory impact on pharmaceutical formulation development – Case study of a pediatric drug product

Drug product development has seen great advances in recent years. Many new techniques have appeared, increasing the chance of developing more effective medicines against the innumerable diseases that continue to assail humans. However, both these new products and also renewed forms of older products are under a heavy regulatory load, which is becoming more and more stringent and detailed. A great number of regulations specific to drug products are currently in force. Pharmaceutical researchers need to change their *modus operandi*, no longer taking only technical questions into consideration, but also all the regulatory aspects.

Keywords: Dispersible tablets. Pediatrics. Regulation.

REFERÊNCIAS

- Armstrong NA. Dextrates. In: Kibbe AH, editor. Handbook of pharmaceutical excipients. London: The Pharmaceutical Press; 2000.
- BASF. Material técnico do Ludiflash. Acessado em 08 de janeiro de 2009. Disponível em: <http://www.basf.com>.
- Brasil. Recomendações da ANVISA para alterações pós-registro de medicamentos. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/recomenda/recomenda_posregistro2.pdf. 2008.
- Brasil. Resolução RE 893. Guia para realização de alterações, inclusões e notificações pós-registro de medicamentos. Publicada em 29 de maio de 2003 (versão republicada em 07 de novembro de 2003). ANVISA. 2003.
- Brasil. Resolução RE 897. Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência. Publicada em 29 de maio de 2003. ANVISA. 2003a.
- Committee on Pediatric AIDS. Increasing antiretroviral drug Access for children with HIV infection. Pediatrics 2007; 119(4):838-45.
- Cram A. Aspartame. In: Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn MA, editor. Handbook of pharmaceutical excipients. 6th. ed. London: The Pharmaceutical Press; 2009.
- Dobetti L. Fast-melting tablets: Developments and technologies. Pharm Technol North America. 2001; Suppl.:44-50.
- Ernest TB, Elder DP, Martini LG, Roberts M, Ford JL. Developing paediatric medicines: identifying the needs and recognizing the challenges. J Pharm Pharmacol. 2007; 59:1043-55.
- European Pharmacopoeia, 3rd. ed. — Supplement 2000 (Council of Europe, European Pharmacopoeia, Strasbourg, France) p. 1347.
- Farmacopéia Européia. 5^a Edição. Página 628.
- Habib W, Khankari RK, Hontz J. Fast-dissolve drug delivery systems. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 2000; 17:61-72.
- Hoppu P. Saccharin. In: Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn MA, editor. Handbook of pharmaceutical excipients. 6th. ed. London: The Pharmaceutical Press; 2009.
- Nahata MC. Lack of pediatric drug formulations. Pediatrics 1999; 104:607-9.
- Sastry SV, Nyshadham JR, Fix JA. Recent technological advances in oral drug delivery – A review. Pharm Sci Technol Today. 2000; 3(4):138-45.
- Seager H. Drug-delivery products and the Zydis fast-dissolving dosage form. J Pharm Pharmacol. 1998; 50(4):375-82.
- Standing JF, Tuleu C. Paediatric formulations – Getting to the heart of the problem. Int J Pharm. 2005; 300:56-66.
- Strickley RG, Iwata Q, Wu S, Dahl TC. Pediatric drugs – A review of commercially available oral formulations. J Pharm Sci. 2008; 97:1731-74.
- Sutcliffe AG, Wong ICK. Rational prescribing for children. Br Med J. 2006; 332:1464-5.

WHO. Preferred antiretroviral medicines for treating and preventing HIV infection in younger children. Report on the WHO Paediatric antiretroviral working group. 2007.

WHO. Lista de medicamentos pré-qualificados. 2009. Disponível em: <http://healthtech.who.int/pq/>.

Young J, Glass TR, Bernasconi E, Rickenbach M, Furrer H, Hirschel B, Tarr PE, Vernazza P, Battegay M, Bucher HC. Swiss HIV Cohort Study. Hierarchical modeling gave plausible estimates of associations between metabolic syndrome and components of antiretroviral therapy. *J Clin Epidemiol.* 2009; 62(6):632-41.

