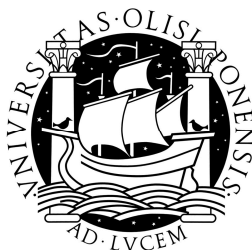


UNIVERSIDADE DE LISBOA  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA GALÉNICA E TECNOLOGIA  
FARMACÊUTICA



**DESENVOLVIMENTO E ESTUDO DA ESTABILIDADE DE UMA  
FORMULAÇÃO LÍQUIDA ORAL DE AMIODARONA**

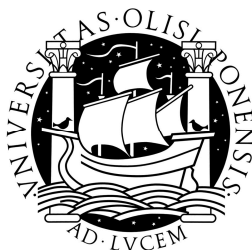
**Maria Paula dos Santos Bustorff Guerra**

MESTRADO EM FARMACOTECNIA AVANÇADA

(Tecnologia Farmacêutica)

2012

UNIVERSIDADE DE LISBOA  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA GALÉNICA E TECNOLOGIA  
FARMACÊUTICA



**DESENVOLVIMENTO E ESTUDO DA ESTABILIDADE DE UMA  
FORMULAÇÃO LÍQUIDA ORAL DE AMIODARONA**

**Maria Paula dos Santos Bustorff Guerra**

**MESTRADO EM FARMACOTECNIA AVANÇADA**

**(Tecnologia Farmacêutica)**

Dissertação orientada pelo Professor Doutor Luís Gouveia

e Professora Doutora Mafalda Videira

2012

A impressão desta dissertação foi aprovada pela Comissão Coordenadora do Conselho Científico da Faculdade de Farmácia de Lisboa em reunião de 4 de Maio de 2012.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Professor Doutor Luís Gouveia, obrigada pela motivação, conselhos, disponibilidade, críticas e ensinamentos técnicos e científicos que foram imprescindíveis para a concretização deste desafio.

À Professora Doutora Mafalda Videira, obrigada pela motivação, conselhos, disponibilidade, críticas e ensinamentos técnicos e científicos que foram imprescindíveis para a concretização deste desafio.

À Alexandra Arranja, pelos “arranjos” ao longo da parte experimental e companhia nas horas de laboratório e escrita.

À Diana Rafael, Fernanda Andrade e Andreia Mouro pela ajuda e companhia nas horas de laboratório.

Ao Departamento de Microbiologia da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, por ter possibilitado a realização dos ensaios microbiológicos.

À Professora Doutora Carla Barros, pelo apoio, disponibilidade e compreensão.

Aos meus colegas do Hospital da Cruz Vermelha Portuguesa pela sua compreensão sempre que houve necessidade de me ausentar, para a conclusão da dissertação.

À Andreia Duarte Aleluia, por acreditar e incentivar, companheira de lutas e alegrias.

À minha família, irmãs, sogros, cunhados e sobrinhos, pelo apoio.

À minha Mãe, o meu pilar, a quem devo não só a vida como a vontade de vencer e enfrentar o dia-a-dia, acreditando nas minhas capacidades.

Ao meu pai, a quem espero ter honrado e agradado, fazes-nos muita falta!

Ao meu marido Paulo Afonso, sem ti, o teu apoio, incentivo e disponibilidade não seria possível este projecto.

Aos meus filhos Laura e Pedro, luz da minha vida, a quem agradeço a compreensão por nem sempre ter estado presente como desejávamos, mas para quem espero ser um bom exemplo e a quem amo acima de tudo.

O conteúdo desta publicação é da exclusiva responsabilidade da autora.

# ÍNDICE

SÍMBOLOS E ABREVIATURAS .....	3
ÍNDICE DE TABELAS.....	4
ÍNDICE DE FIGURAS.....	5
ABSTRACT.....	7
1 INTRODUÇÃO .....	9
1.1 Formulações em Pediatria .....	14
1.2 Amiodarona e o seu Uso em Pediatria.....	20
1.3 Objectivos .....	21
2 DESENVOLVIMENTO GALÉNICO.....	24
2.1 Adjuvantes .....	28
2.2 Selecção do Veículo.....	31
3 MATERIAIS E MÉTODOS .....	34
3.1 Fórmula Seleccionada para Avaliação da Estabilidade .....	34
3.2 Preparação das Suspensões .....	34
3.2.1 Procedimento de Preparação.....	35
3.3 Modelo de Rótulo .....	36
3.4 Materiais .....	36
3.4.1 Substância Activa.....	36
3.4.2 Excipientes.....	36
3.4.3 Padrões .....	37
3.4.4 Reagentes .....	37
3.4.5 Material de Acondicionamento.....	37
3.4.6 Equipamentos.....	37
3.6 Métodos.....	37
3.6.1 Avaliação da Estabilidade.....	37
3.6.2 Condições de Armazenamento .....	39
3.6.3 Estabilidade Física .....	39
3.6.4 Estabilidade Química.....	40
3.6.5 Estabilidade Microbiológica .....	50

---

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	53
4.1 Estabilidade Física .....	53
4.1.1 Aspecto da Suspensão.....	53
4.1.2 Odor .....	55
4.1.3 pH.....	55
4.1.4 Viscosidade .....	55
4.1.5 Facilidade de Ressuspensão.....	56
4.2 Estabilidade Química .....	56
4.3 Estabilidade Microbiológica .....	60
5 CONCLUSÕES .....	62
BIBLIOGRAFIA .....	67
ANEXOS .....	84

## SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AMD	Cloridrato de Amiodarona
API	Active Pharmaceutical Ingredient/Ingrediente Farmacêutico Activo
avg	Média
BP	British Pharmacopoeia
BCS	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
DEA	Desetilamiodarona
DP	Desvio padrão
DPr%	Desvio padrão relativo
EMA	European Medicines Agency/Agência Europeia do Medicamento
FDA	Food and Drug Administration
FGNP	Formulário Galénico Nacional Português
FM	Fase móvel
FP	Farmacopeia Portuguesa
GL	Graus de Liberdade
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
ICH	International Conference on Harmonisation
PhEur	Farmacopeia Europeia
PE	Padrão Externo
PI	Padrão Interno
QAP	Quocientes da Área dos Picos
rpm	Rotações por minuto
SQ	Soma dos quadrados
TA	Temperatura ambiente
ufc	Unidades formadoras de colónias
USP	The United States Pharmacopeia
X1	Lote número 1 preparado com xarope comum
X2	Lote número 2 preparado com xarope comum
X3	Lote número 3 preparado com xarope comum



## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação da população pediátrica por idades .....	14
Tabela 2 - Constituintes de formulações orais líquidas destinadas a pediatria.....	29
Tabela 3 - Fórmula da suspensão preparada com xarope comum .....	34
Tabela 4 - Valores de pH obtidos nas diferentes amostras .....	55
Tabela 5 - Valores de viscosidade medidos .....	56
Tabela 6 - Tabela ANOVA da regressão correspondente à Curva de Calibração. ....	57
Tabela 7 - Média dos resultados obtidos tendo em conta a temperatura .....	58

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura Molecular da Amiodarona, respectiva Fórmula e Peso Molecular....	9
Figura 2 – Rótulo da Suspensão oral de Amiodarona.....	36
Figura 3 – Aspecto da Suspensão após Preparação .....	53
Figura 4 - Aspecto da deposição do pó no fundo após repouso.....	54
Figura 5 – Aspecto dos cristais de sacarose nas amostras conservadas no frigorífico ao dia 35.....	54
Figura 6 - Aspecto das amostras conservadas na estufa, ao dia 35.....	55
Figura 7 – Cromatograma de Amiodarona .....	57
Figura 8 - Curva de Calibração .....	57
Figura 9 – Estabilidade das Suspensões de Amiodarona.....	59

## RESUMO

A amiodarona é um antiarrítmico da classe III utilizada no tratamento de arritmia cardíaca. É amplamente utilizada em doentes hemodinamicamente instáveis com presença ou não de imaturidade orgânica, considerando a avaliação clínica da relação risco / benefício do tratamento. A amiodarona é prescrita "off-label" em crianças com arritmia cardíaca associada à insuficiência cardíaca em presença ou não de malformação cardíaca.

A amiodarona é actualmente comercializada sob a forma de comprimidos de 200 mg e de solução injectável 150mg/3ml, que não são adequados para administração a crianças. Na ausência de um produto pronto a utilizar, a abordagem comum consiste em preparar uma formulação magistral extemporânea, de modo a permitir a realização de adaptações posológicas e a administração da terapêutica instituída.

Este trabalho tem como objetivo desenvolver uma formulação líquida amiodarona adequada para o uso pediátrico, preparada a partir de comprimidos comercializados pulverizados e dispersos utilizando como veículo suspensor xarope comum.

O estudo de estabilidade de características físico-químicas e microbiológica foi efectuado de acordo com as diretrizes da Conferência Internacional de Harmonização (ICH) e da Comissão de Medicamentos de Uso Humano, através da adaptação e validação dos métodos descritos na Farmacopeia.

A fórmula líquida oral de amiodarona desenvolvida e estudada neste trabalho possui características adequadas para utilização em pediatria, nomeadamente, concentração apropriada para as doses pediátricas habitualmente prescritas, possibilidade de versatilidade nas doses, facilidade de administração, sabor agradável para favorecer a adesão à terapêutica e simplicidade de componentes para evitar problemas de toxicidade e reacções adversas em populações mais vulneráveis.

A suspensão estudada tem um prazo de utilização de 14 dias quando preparada segundo a técnica descrita, protegida da luz e armazenada no frigorífico, o suficiente para permitir a sua utilização no contexto para o qual foi desenvolvida, a utilização a nível hospitalar ou ambulatório.

**Palavras-chave:** amiodarona; pediatria; medicamentos manipulados; estabilidade físico-química e microbiológica.

## ABSTRACT

Amiodarone is a class III antiarrhythmic used in the treatment of cardiac arrhythmia. It is widely used in patients who are hemodynamically unstable and present organ immaturity, considering the clinical assessment of the risk/benefit of the treatment. Amiodarone is prescribed "*off-label*" in children with cardiac arrhythmia associated to heart failure in presence or not of cardiac malformation.

Amiodarone is presently commercialized as 200 mg tablets and 150mg/3ml injectable solution, which are unsuitable for administration to children. In the absence of a ready-made product a frequent approach is to prepare an extemporaneously compounded oral liquid formulation thus allowing adjustments of the therapeutic dose and administration.

This work aims to develop an amiodarone liquid oral formulation suitable for pediatric use, prepared from pulverized commercialized tablets dispersed in common syrup.

The stability study of physical, chemical and microbiological characteristics was made according to the guidelines of the International Conference on Harmonization (ICH) and the Committee for Human Medicinal Products, adapting and validating the methods described in Pharmacopoeia.

The oral liquid formula of amiodarone developed and studied in this work has suitable characteristics for use in pediatrics, particularly a suitable concentration for pediatric commonly prescribed doses. Allowing different dosage, eased administration, pleasant taste in order to encourage therapy adherence, the use of simple components aims to avoid toxicity problems and adverse reactions in vulnerable populations.

The studied suspension can be used for a period of 14 days when prepared according to the described technique, protected from light and stored in a refrigerator, enough to allow its use in the context for which it was developed, the use in hospital or clinic.

**Keywords:** amiodarone, pediatrics, compounded medications, physical and chemical and microbiological stability.

## INTRODUÇÃO

# 1 INTRODUÇÃO

A amiodarona (AMD) foi desenvolvida em 1961 na Bélgica com o objectivo de tratar a patologia cardíaca definida como *angina pectoris*, sendo a sua utilização na Europa difundida especialmente devido à sua actividade supressiva da arritmia cardíaca. Pertence a uma classe de medicamentos chamados *Vaughan-Williams* ou agentes antiarrítmicos Classe III, onde se inclui também o sotalol, primariamente descrita por Dr. Bramah Singh e que se caracterizam por prolongar a repolarização do potencial de acção cardíaco ou intervalo QT (Singh & Vaughan Williams, 1970; Singh, et al., 2005).

A AMD, utilizada sob a forma de cloridrato de amiodarona, ou cloridrato de 2-butil-3-benzofuranil-4-(2-dietilaminoetoxi)--3,5-diiodofenilcetona, apresenta-se como um pó fino, cristalino, branco ou quase branco, muito pouco solúvel na água mas facilmente solúvel no cloreto de metileno, solúvel no metanol e ligeiramente solúvel no álcool (British Pharmacopoeia 2009, 2008; European Pharmacopoeia Commission, 2004).

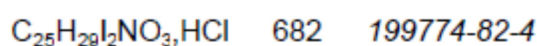
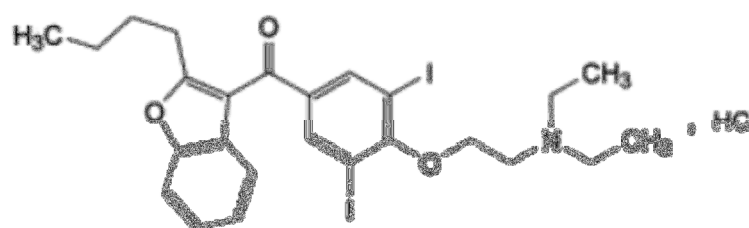


Figura 1 – Estrutura Molecular da Amiodarona, respectiva Fórmula e Peso Molecular

O médico argentino Maurício Rosenbaum começou a usar AMD para tratar pacientes que sofriam de arritmia supraventricular e ventricular com bons resultados, pelo que no final de 1970 médicos nos Estados Unidos começaram a prescrevê-la aos seus pacientes com risco de vida (Rosenbaum, et al., 1976).

A Food and Drug Administration (FDA), agência norte americana para o controle de medicamentos e alimentos, mostrou-se relutante em aprovar oficialmente o uso de AMD, pois relatos iniciais mostraram um aumento da incidência de efeitos secundários adversos graves do fármaco a nível pulmonar. Em Dezembro de 1985, foi aprovada nos Estados

Unidos para o tratamento de arritmias, fazendo da AMD uma das especialidades farmacêuticas aprovadas pela FDA sem rigorosos ensaios clínicos aleatórios (Rosenbaum, Chiale, Haedo, Lázzari, & Elizari, 1983; Siddoway, 2003).

Com indicação terapêutica na taquicardia ou fibrilhação ventriculares potencialmente letais como a taquicardia ventricular sintomática e incapacitante em doentes com doença cardíaca subjacente, este fármaco é comercializado em Portugal desde 1971 sob a forma de comprimidos na dosagem de 200mg para uso oral e de solução para uso parenteral, nomeadamente em ampolas com a concentração de 50mg/ml e volume de 3 ml (Sanofi-Aventis - Produtos Farmacêuticos, 2002; Labesfal - Laboratórios Almiro, 2004).

Encontra-se ainda indicado se existir resistência ou contra-indicação a outras terapêuticas já estabelecidas em arritmias associadas ao síndrome de *Wolf-Parkinson-White* e no tratamento da taquicardia supraventricular documentada para controlo ou redução da frequência da fibrilhação auricular ou “flutter”. É especialmente recomendada em doentes com doença isquémica e/ou disfunção ventricular esquerda, sendo um dos poucos fármacos que pode ser utilizado com segurança na disfunção ventricular esquerda grave (Siddoway, 2003; Capucci, Villani, Aschieri, Rosi, & Piepoli, 2000).

A AMD é prescrita na prevenção da morte súbita cardíaca em doentes de alto risco, com insuficiência cardíaca congestiva de origem ou não isquémica. O elevado risco é definido pela presença de sinais clínicos de insuficiência cardíaca congestiva ou de fracção de ejeção ventricular esquerda inferior a 40%, com ou sem evidência de arritmia ventricular. Pode ainda reduzir a mortalidade cardíaca pós-enfarte do miocárdio (Sanofi-Aventis-Produtos Farmacêuticos, 2010; Campos, 2004; Patel, Yan, & Kowey, 2009).

Devido à variabilidade na resposta terapêutica, o tratamento deve ser iniciado no hospital sob monitorização clínica existindo vários protocolos quanto à posologia de impregnação. Utilizando uma dose variável entre 600 – 1000 mg diários em uso contínuo durante 8 a 10 dias, as doses de carga permitem obter rapidamente os níveis tecidulares necessários para um efeito terapêutico. Adoptando a posologia de manutenção, deve ser utilizada a dosagem mínima eficaz de acordo com a resposta individual, podendo esta variar entre 100 a 400 mg diários (Kuga, Yamaguchi, & Sugishita, 1999; Weir & Ueda, 1986; Jaiswal, Shep, Shah, Nimkar, & Shah, 2010).

A AMD é lipossolúvel e tende a concentrar-se nos tecidos altamente perfundidos, conferindo-lhe um elevado volume de distribuição (5000 litros num adulto 70kg), apresentando uma considerável variabilidade individual no que concerne à sua semivida (entre 20 a 100 dias), sendo considerada pelo Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS) um fármaco classe II. O BCS fornece uma base científica para prever a biodisponibilidade/bioequivalência do fármaco, dividindo os fármacos em quatro classes diferentes com base em sua solubilidade aquosa e permeabilidade intestinal (definida como mais do que 90% do dose absorvida) (Amidon, Lennernas, Shah, & Crison, 1995; Emami, 2006; Roden, 1999).

Quando administrado por via oral, a biodisponibilidade da AMD é bastante oscilante, variando a sua absorção de 22 a 95%, melhorada quando administrada com alimentos. Durante os primeiros dias de terapêutica, o fármaco acumula-se em quase todos os tecidos, particularmente no tecido adiposo. No seguimento de administração única, as concentrações plasmáticas máximas são atingidas após 3 a 7 horas. Os efeitos terapêuticos são normalmente obtidos após uma semana, podendo variar de alguns dias a duas semanas, de acordo com a dose de carga. Por apresentar uma semivida muito longa, o tratamento pode ser administrado em dias alternados, podem ser administrados 200 mg dia sim, dia não, quando são recomendados 100 mg diários. Janelas terapêuticas podem ser igualmente utilizadas, i.e., cinco dias consecutivos com 2 dias livres de terapêutica. (Capucci, Rosi, Villan, Aschier, & Piepoli, 2000; Kelly & Antman, 1998).

A AMD é metabolizada através de diferentes vias, sendo a mais importante a metabolização hepática por desalquilação, que conduz à formação da desetilamiodarona (DEA), o seu principal metabolito, que também tem propriedades antiarrítmicas. A AMD é principalmente excretada por via biliar e fecal. Não foram estudados os efeitos da doença hepática na eliminação da AMD devendo considerar-se o ajuste da posologia, dado o fármaco ser extensivamente metabolizado no fígado pelo citocromo P450 3A4, e poder interferir com a farmacocinética e dinâmica de numerosos outros fármacos. Interage com a digoxina, varfarina, fenitoína, entre outros. (Singh & Vaughan Williams, 1970; Sanofi-Aventis - Produtos Farmacêuticos, 2002).

Quanto à excreção renal, a AMD é eliminada apenas em pequenas quantidades na urina, sob a forma de metabolito, pelo que não é referida a necessidade de um ajuste da posologia na presença de insuficiência renal, embora se deva considerar o risco de



acumulação excessiva de iodo e os possíveis efeitos na tiróide. Nem a AMD, nem os seus metabolitos, são removíveis durante a diálise. Após interrupção do tratamento, a eliminação prossegue durante vários meses e a persistência de um efeito farmacodinâmico durante 10 dias a um mês deve ser tomada em consideração (Drug Information Online: Amiodarone, 2012; Labesfal - Laboratórios Almiro, 2004; Melo, Jaraquemada, & Gonçalves, 2005).

A AMD é um derivado benzofurânico muito rico em iodo (37% da molécula), contém dois átomos de iodo por molécula e é estruturalmente semelhante à tiroxina. Cada dose de 200 mg de AMD, correspondente a um comprimido, contém 75 mg de iodo, dos quais se estimam ser libertados 6 mg como iodo livre, pelo que o seu efeito a nível da tiróide e suas hormonas são alvo passível de monitorização. O hipotiroidismo resultante da administração crónica de AMD é, no entanto, mais comum que o hipertiroidismo de etiologia medicamentosa, sendo tratável por suplementação de hormonas tiróideas. No caso do hipertiroidismo, o tratamento poderá incluir a retirada ou diminuição da dose de AMD (se possível) e a administração de corticóides e, em última opção, a tiroidectomia cirúrgica (Lomenick, Jackson, & Backeljauw, 2004; Pavan, de Jesus, & Maciel, 2004; Campos, 2004).

A informação disponível relativamente à sobredosagem aguda com AMD por via oral é escassa, tendo sido referidos alguns casos de bradicardia sinusal, bloqueio cardíaco, taquicardia ventricular, «*torsade de pointes*», insuficiência circulatória e lesão hepática. O tratamento deve ser sintomático e de suporte, com monitorização por ecocardiograma e da tensão arterial, sendo que, segundo Siddoway (2003), não existe antídoto específico, embora esteja recomendada a administração de sulfato de magnésio (Siddoway, 2003; Ozbakis-Dengiz & Bakirci, 2009).

Os benefícios da AMD nos pacientes portadores de insuficiência cardíaca congestiva incluem a redução da mortalidade associada à patologia ao actuar, com eficácia relativa, na prevenção da morte súbita. As directrizes internacionais recomendam AMD como uma droga de segunda linha no tratamento a longo prazo da fibrilhação atrial em pacientes com doença cardíaca estrutural e muitas vezes assintomática (Ravens, 2010; McKee, 2003; Tisdale J. E., et al., 2009; Hogue & Hyder, 2000).

Vários estudos têm demonstrado que a AMD é semelhante à quinidina e sotalol no tratamento de fibrilhação atrial nestes pacientes, e num ensaio aleatório controlado, o ritmo sinusal foi mantido com sucesso durante 16 meses em 65 por cento dos pacientes

tratados com AMD, em comparação com 37 por cento dos pacientes tratados com sotalol ou propafenona (ARR, 28 por cento; NNT, 3.6). A utilização da AMD é mais adequada em pacientes hemodinamicamente instáveis, com fibrilação atrial recorrente, podendo ser particularmente benéfica em pacientes com disfunção ventricular rápida ou insuficiência renal (Siddoway, 2003; Singh, et al., 2005; Tisdale, Wroblewski, & Kesler, 2010).

À semelhança de outros fármacos, não foi estabelecida a segurança e eficácia da AMD em doentes pediátricos, pelo que o seu uso nesta população, na forma e dosagem comercialmente disponíveis, não é recomendado pelos detentores de autorização de introdução no mercado (Labesfal-Laboratórios Almiro, 2004; Sanofi-Aventis-Produtos Farmacêuticos, 2002).

É do conhecimento geral que grande parte da medicação administrada em pediatria não é específica e direccionada para esta população, mas sim uma adaptação do que já existe aprovado pelas entidades competentes para uso em adultos. É diminuta a aprovação de fármacos para uso pediátrico pelas implicações éticas de grande parte dos estudos e ensaios clínicos de fármacos (CPMP/ICH/2711/99, 1999; Jew, 2010; Gill & Kurz, 2003)

A população pediátrica apresenta importantes diferenças e alterações na farmacocinética e farmacodinâmica de medicamentos, conforme a idade. Tais mudanças devem ser consideradas no momento da elaboração de esquemas terapêuticos, para que sejam atingidos os efeitos desejados com menor toxicidade (Schwenzer, 2008; Wrobel, Dehlinger-Kremer, & Klingmann, 2011).

Por conseguinte, é necessário desenvolver para o mesmo ingrediente farmacêutico activo (API) diferentes formulações para testes adequados em ensaios clínicos e, eventualmente, a produção de medicamentos distintos apropriados para todas as subpopulações pediátricas alvo. Segundo Gill e Kurz (2003), as formulações pediátricas devem ser idealmente bioequivalentes à formulação utilizada em adultos, geralmente um sólido na forma de um comprimido ou cápsula, embora atingir essa bioequivalência nem sempre é possível (CPMP/ICH/2711/99, 1999; Gill & Kurz, 2003; Salunke, et al., 2011).

## 1.1 FORMULAÇÕES EM PEDIATRIA

O desenvolvimento de formulações farmacêuticas deve ser sempre desenhado de encontro às necessidades dos doentes e do objectivo para o qual é proposto. As crianças não são pequenos adultos, mas seres de fisiologia diferente com modificações importantes na maturação em todas as etapas essenciais à acção farmacológica de substâncias administradas (Roberts, Ernest, Elder, Martini, & Ford, 2007; Salunkea, et al., 2011).

Adicionalmente existem patologias específicas da pediatria ou que raramente aparecem nos adultos, as quais demonstram as diferenças existentes entre adultos e crianças e realçam as dificuldades da terapêutica medicamentosa pediátrica, sendo imprescindível o trabalho de cooperação entre profissionais para melhorar as necessidades farmacológicas da pediatria (Nunn, 2003; Vale, 2010; Klassen, Hartling, Craig, & Offringa).

Mesmo entre populações pediátricas existem estas diferenças, pois a população pediátrica constitui uma população heterogénea em constante evolução e, como tal, é geralmente dividida em quatro subpopulações consoante a idade. A nível internacional existe uma harmonização das normas relativamente aos grupos etários a serem considerados, os quais são definidos na norma orientadora CPMP/ICH/2711/99 – *Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population* publicada pela Agência Europeia do Medicamento (EMA). Na presente dissertação o termo “criança” refere-se à população pediátrica em geral, enquanto os termos recém-nascido, lactente e adolescente referem-se aos períodos de idade indicados na Tabela 1 (CPMP/ICH/2711/99, 1999).

Sub-populações pediátricas	Idade
Recém-nascidos pré-termo	nascidos com idade gestacional < 37 semanas
Recém-nascidos de termo	0-27 dias
Lactentes e bebés	28 dias - 23 meses
Crianças	2 - 11 anos
Adolescentes	12 - 16 a 18 anos (consoante a região)

Tabela 1- Classificação da população pediátrica por idades

Sob o ponto de vista fisiológico, o processo de desenvolvimento e crescimento nas crianças representa uma condição instável e dinâmica. A imaturidade do doente pediátrico e o contínuo estado de desenvolvimento do corpo e das funções dos órgãos influenciam a biodisponibilidade e os efeitos dos medicamentos. Devido à imaturidade e

alterações nos processos que controlam a absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos medicamentos existem diferenças na farmacocinética e farmacodinâmica, não só entre adultos e crianças como também entre as várias subpopulações pediátricas (Standing & Tuleu, 2005; Ebert, 2003; Nunn, 2003; Benjamin Jr, et al., 2009; Wilson, et al., 1998; Howrie & Schmitt).

As formulações farmacêuticas diferem em termos de eficácia e segurança entre adultos e crianças. As posologias em pediatria não podem ser calculadas apenas por uma simples proporção de pesos ou de superfícies corporais em relação às doses dos adultos (Roberts, Ernest, Elder, Martini, & Ford, 2007; Salunkea, et al., 2011; Robertson, 2003).

Alguns exemplos de alterações dos parâmetros farmacocinéticos influenciados por factores relacionados com a idade são (Ebert, 2003; Duarte & Fonseca, 2008; Mennella & Beauchamp, 2008; Mulberg, Silber, & Van den Anker, 2009):

- absorção oral alterada nos recém-nascidos e lactentes, relacionada com o pH gástrico (só atinge valores idênticos aos do adulto aos dois anos de idade), tempo de esvaziamento gástrico retardado, peristaltismo reduzido, secreção biliar reduzida e colonização progressiva e variável pela microflora intestinal;

- absorção percutânea aumentada nas crianças, devido à maior área de superfície em relação ao peso corporal e maior hidratação cutânea;

- absorção intramuscular errática nos recém-nascidos e lactentes, pois a massa muscular é menor e o fluxo sanguíneo nos tecidos musculares é reduzido e variável;

- distribuição dos medicamentos variável, devido à reduzida capacidade e afinidade de ligação às proteínas plasmáticas (baixa concentração plasmática de albumina até aos 10-12 meses de idade) e a alterações no volume de fluido extracelular (no recém-nascido constitui 40% da água total corporal e diminui para 20% aos 12 meses de idade); à medida que a percentagem de água corporal total vai diminuindo a gordura corporal aumenta, influenciando a distribuição de medicamentos lipofílicos e hidrossolúveis;

- metabolismo dos fármacos diferente, provocado por uma menor taxa de metabolização hepática e pela maturação dos sistemas enzimáticos a diversas velocidades;

- excreção renal menor nas crianças, uma vez que a taxa de filtração glomerular e a secreção tubular activa estão reduzidas e, consequentemente, a clearance renal dos fármacos encontra-se prolongada, sendo necessários maiores intervalos de tempo de administração.

Segundo a FDA, apenas 20 a 30% dos fármacos aprovados recentemente têm indicação para uso pediátrico. A situação é mais acentuada quando se trata de subpopulações pediátricas, como é o caso dos recém-nascidos, em que se estima que apenas cinco dos oitenta fármacos mais frequentemente administrados nestes doentes possuem aprovação para esta faixa etária (Nahata & Allen Jr, 2008; Nahata M. C., 1999; Lindemalm, Bergman, Lindemalm, & Böttiger, 2007; Giacoia & Mattison, 2005; Committee on Drugs of the American Academy of Pediatrics, 2002; Duarte, 2008).

Na União Europeia a situação é semelhante. A questão dos medicamentos para pediatria constitui um problema crucial de saúde pública que afecta 75 milhões de crianças europeias. Na Europa, 20% da população está abaixo dos 15 anos de idade e quase 16% das prescrições são para crianças. No entanto, estima-se que 50% dos medicamentos prescritos para o tratamento de crianças nunca foram especificamente testados na população pediátrica. Como resultado, as crianças estão a ser expostas ao risco de receberem doses subterapêuticas ou tóxicas (CPMP/ICH/2711/99, 1999; Bouayad, 2003; Dunne, et al., 2011).

Este problema não é recente visto que, já em 1968, Shirkey referiu-se aos doentes pediátricos como “órfãos terapêuticos”. Os doentes pediátricos têm os mesmos direitos que os adultos a terapias com estudos de investigação bem delineados pois os medicamentos para uso pediátrico devem incluir informação suficiente para estabelecer a eficácia e segurança (Berg, 2007; Coté, Kauffmann, Troendle, & Lambert, 1996).

As catástrofes farmacológicas que envolveram crianças, de que são exemplo vários casos de morte devido a um elixir de sulfanilamida e os casos de focomélia associados à talidomida, foram as causas principais para que se implementassem medidas

regulamentares para assegurar a eficácia e segurança dos medicamentos (Maldonado & Schaufelberger, 2011; EMEA/CHMP/PEG/194810/2005, 2005; Berg, 2007).

Ironicamente é precisamente nas crianças que continuam a ser administrados fármacos sem informações apropriadas acerca da utilização em pediatria, pois são escassos os estudos de desenvolvimento de fármacos conduzidos em crianças (Maldonado & Schaufelberger, 2011; Berg, 2007; Nunn, 2003; Elias & Mariano, 2004; Angell, 1997 (Li & Zhao, 2007; Modi, 1998).

A falta de investigação nos diferentes grupos da população pediátrica deve-se à combinação de factores económicos e à dificuldade em conduzir ensaios clínicos em crianças. Uma das causas principais para a indústria farmacêutica não ter desenvolvido, ao longo destes anos, medicamentos adequados ao tratamento pediátrico está relacionada com os elevados custos no desenvolvimento de formulações pediátricas sem a garantia de lucros, pois o mercado pediátrico é reduzido comparativamente ao da maioria dos medicamentos (Almeida, 2005; Costa, Rey, & Coelho, 2009; Rosa, Albuquerque, & Oliveira, 2006; Costa, Lima, & Coelho, 2009; Strickley, Iwata, Wu, & Dahl, 2008).

Adicionalmente, entre os argumentos referidos pela indústria farmacêutica para a descontinuação de formulações pediátricas comercializadas e falta de desenvolvimento de novos API, são apontados a complexidade dos aspectos éticos relacionados com a investigação em crianças, a dificuldade em recrutar um número suficiente de participantes nos ensaios, o vasto período de tempo que o estudo pediátrico pode demorar prolongando o processo de aprovação de um novo medicamento, as políticas de investimento e a falta de estímulos dos órgãos oficiais de controlo de medicamentos e a pressão da indústria farmacêutica sobre os mesmos para a realização de estudos clínicos em pediatria, os quais estão proibidos pela Declaração Universal dos Direitos do Homem e pela Convenção pelos Direitos das Crianças (Ferreira, Ibiapina, Fagundes, & Machado, 2011; Gill & Kurz, 2003; Angell, 1997; Nunn, 2003; <http://www.unicef.pt/>; Sharav, 2003; Milne & Bruss, 2008).

A Comissão Europeia, por forma a estimular o desenvolvimento de novos medicamentos de uso pediátrico e/ou adaptações à população em causa de outros já comercializados, publicou os Regulamentos (CE) n.º1901/2006 e 1902/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho, utilizados pela Autoridade Europeia para o Medicamento (EMA) como ponto de partida para várias directrizes sobre o assunto. (Directiva 1902/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho, 2006; Ross, et al., 2010; Breitzkreutz, 2008)

Desde que o desenvolvimento de medicamentos pediátricos é agora parte integrante do desenvolvimento de qualquer novo API, é importante que formulações apropriadas para crianças sejam consideradas e exploradas no início do desenvolvimento do mesmo, isto é, ao mesmo tempo que uma forma oral sólida é considerada para adultos (Marto, Salgado, & Almeida, 2011; Tauer, 2005; Thorat, et al., 2012).

Os ensaios clínicos iniciais de uma formulação pediátrica devem ser feitos em adultos para demonstrar a palatabilidade e biodisponibilidade aceitável. Depois de uma formulação ser escolhida com base em testes preliminares em adultos, os ensaios clínicos em crianças poderão ocorrer, uma vez a segurança e eficácia do produto tenha sido demonstrada. Não seria apropriado expor crianças a um API experimental sem um bom entendimento dos riscos e benefícios determinados e estudados em adultos. O desenvolvimento de uma formulação pediátrica adequada é uma tarefa complexa que requer várias considerações (Berg, 2007; Barbosa C. M., 2009; Sharav, 2003; Yeung, 2005; Videira, 2012).

A escassez de medicamentos desenvolvidos para uso em pediatria obriga, frequentemente, os prescritores à extrapolação de informações obtidas através de testes em adultos, bem como à adaptação de formulações inadequadas para essa faixa etária. Consensos de especialistas, estudos observacionais, assim como o uso de preparações magistrais, são estratégias que têm sido empregues para lidar com essas limitações. A carência de evidências seguras e de formulações padronizadas afecta, principalmente, crianças hospitalizadas, colocando em risco a eficácia e a segurança dos tratamentos (Costa, Lima, & Coelho, 2009; Teixeira de Barros & Almeida, 2008; Galicia-Esquivel, Velázquez-Arment, & Nava-Ocampo, 2004).

A grande maioria das formulações pediátricas é para administração por via oral, segundo McNally e Railkar cerca de 90% das formas farmacêuticas pediátricas são administradas por esta via, a maioria das quais são formas farmacêuticas líquidas (Maldonado & Schaufelberger, 2011; Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA), 2005; Silva, Oliveira, Cavalheiro, & Miranda, 2010).

As crianças são diferentes dos adultos porque não conseguem ingerir medicamentos da mesma maneira que o adulto: antes dos seis anos não deglutem comprimidos ou cápsulas de forma segura; necessitam de fórmulas farmacêuticas líquidas ou sólidas (sob a forma de granulado) com sabor atractivo (Vale, 2010; Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA), 2005;

Paula, Souza, Miguel, & Miguel, 2011; Sohi, Sultana, & Khar, 2004; Crama, Anna; Breitskreutz, Jörg ; Desset-Brèth, Sabine (EuPFI), 2009; Sohi, Sultana, & Khar, 2004).

Recorre-se frequentemente à preparação de papéis medicamentosos, onde, após pulverização das fórmulas farmacêuticas orais disponíveis para adultos, se procede à pesagem da dose adequada à criança através da massa equivalente de pó, sujeito primariamente a uma diluição em excipiente inerte. Para que o procedimento seja rigoroso e fidedigno é necessário pesar individualmente cada papel, levando a um aumento do volume de trabalho para a farmácia, sob o risco de eventual probabilidade de ocorrência de erros diversos, alguns dos quais advêm da necessidade de adição de diluentes para que a pesagem do pó seja mais facilitada (LEF, 2007; Teixeira de Barros & Almeida, 2008; Okechukwu & Aghomo, 2009; Pullman & Wang, 2001; Pifferi & Restani, 2003).

Esta adição de diluentes como a lactose ou o amido não é isenta de riscos, sendo passível de provocar reacções adversas decorrentes de eventuais alergias e/ou intolerâncias. A perda de substância activa no decorrer da administração também deve ser ponderada, assim como a não adequação das fórmulas sólidas orais existentes à manipulação por pulverização, i.e. comprimidos de acção retardada ou com protecção gastro-resistente, incorrendo no risco de, ao invés de administrarmos a substância activa para obter eficácia terapêutica, estarmos a provocar alterações fisiológicas graves (Pinto & Barbosa, 2008; Barbosa C. M., 2009; (Ellinghuysen & Carlson); Silva, Fonseca, Arrais, & Francelino, 2008).

As fórmulas farmacêuticas orais líquidas são desta forma as mais adequadas em pediatria devido à sua fácil administração contribuindo para adesão dos doentes e seus cuidadores à terapêutica, especialmente relevante em caso de necessidades terapêuticas prolongadas (CPMP/ICH/420/02, 2002; CPMP/ICH/2711/99, 1999; Galicia-Esquivel, Velázquez-Arment, & Nava-Ocampo, 2004; Glass & Haywood, 2006).

De uma forma geral, formulações líquidas para administração oral podem ser soluções, suspensões e emulsões. O volume correspondente à dose é uma consideração importante para a adequação de uma formulação líquida. De acordo com Breitskreutz, Tului e Solomonidou, os volumes que correspondem a dose alvo para formulações líquidas pediátricas devem ser cerca de 5 ml para crianças *menores de 5 anos de idade* e 10 ml para crianças com *idade igual ou superior a 5 anos*. Esses volumes não são importantes apenas para a palatabilidade da formulação, mas são cruciais na capacidade de medir com precisão o volume apropriado para administrar (Maldonado & Schaufelberger, 2011; Mulberg, Silber, & Van den Anker, 2009; Maia, Luís, Moura, & Ribeiro, 2011).



## 1.2 AMIODARONA E O SEU USO EM PEDIATRIA

As características da AMD em doentes hemodinamicamente instáveis e com alguma imaturidade a nível orgânico fazem deste fármaco o mais utilizado a nível hospitalar e ambulatorio, tendo em conta a avaliação clínica do risco eficácia do tratamento, em termos de pediatria quando nos encontramos perante quadro clínico de arritmia cardíaca associada à malformação e/ou insuficiência cardíaca (Dick & Scott, 1986; Bauersfeld, Gow, Hamilton, & Izukawa, 1995).

A dose de AMD nesta população varia muito; a dose de carga poderá variar entre 10 a 60 mg/kg/dia por 3-5 dias, com doses de manutenção a diversificarem-se entre 5 a 27 mg/kg/dia. Em geral, na maioria dos pacientes utiliza-se com um intervalo de dose de carga mais baixo o qual pode, em seguida, ser mantido em 5 a 10 mg/kg/dia (Bucknall, Keeton, Curry, Tynan, Sutherland, & Holt, 1986; Dodo, Gow, & Freedom, 1995).

A taquicardia supraventricular geralmente requer uma dose mais baixa para a resposta bem-sucedida relativamente à taquicardia ventricular. Tendo em conta que o aparecimento de efeitos colaterais/secundários são relacionados com a dose, os esforços para reduzir a dose para níveis mínimos que permitam o controlo da arritmia são desejáveis. As respostas terapêuticas e tóxicas podem ser monitorizadas através da medição da concentração plasmática de T3. A eficácia e verdadeira incidência de efeitos indesejados de um fármaco apenas podem ser avaliadas pela monitorização e estudo do tratamento de pacientes por longos períodos de tempo. Estes efeitos são particularmente importantes em crianças, as quais podem requerer a administração crónica e prologada de medicação ao longo da sua vida (Campos, 2004; McComb, 1993).

Embora o uso generalizado de AMD em adultos tem sido apoiada pela pesquisa, e não obstante de a administração de AMD em crianças ter sido estudada e documentada, segundo McKee os poucos estudos pediátricos demonstram eficácia limitada e destacam a necessidade de dados adicionais. Segundo Bucknall *et al*, os estudos existentes publicados tem uma duração entre 5 a 23 meses, pelo que a experiência a mais longo prazo em crianças é limitada. A sua utilização em pediatria não está, no entanto, aprovada pelos detentores de AIM das diversas formas farmacêuticas de AMD no mercado, pelo que a sua utilização é considerada *off-label*, baseada na medicina de

evidência (Dick & Scott, 1986; Bucknall, Keeton, Curry, Tynan, Sutherland, & Holt, 1986; McKee, 2003; Smith, Li, Murphy, Califf, & Benjamin Jr, 2008).

A nível hospitalar, quando é necessário administrar AMD a crianças, a prática corrente é triturar os comprimidos de AMD e preparar papéis medicamentosos. Existe, no entanto, uma formulação descrita no Formulário Galénico Nacional Português (FGNP) e Nahata *et al* (1997) desenvolveu duas suspensões, uma em metilcelulose e xarope comum e a outra numa mistura de duas preparações comerciais o Ora-Plus<sup>®</sup> e Ora-Sweet<sup>®</sup> na proporção de 1:1. Ora-Plus<sup>®</sup>, Ora-Sweet<sup>®</sup> são produtos industrializados que têm sido usados em muitos estudos de estabilidade publicados nos Estados Unidos. Ora-Plus<sup>®</sup> contém água purificada, celulose microcristalina, carmelose sódica, goma xantana, aromatizante, ácido cítrico, fosfato de sódio, simeticone, metilparabeno e sorbato de potássio e apresenta um pH de 4,2. Ora-Sweet<sup>®</sup> contém água purificada, sacarose, glicerol, sorbitol, aromatizante, ácido cítrico, fosfato de sódio, metilparabeno e sorbato de potássio e o seu pH é de 4,2 (Nahata M., 1997; Nahata, Morosco, & Hipple, 1999; Alexander, 2003).

Em qualquer dos casos utiliza-se como fonte de API os comprimidos comercializados de AMD, sendo que a dosagem das mesmas é de 5 mg/ml (LEF, 2007; Nahata M., 1997).

### 1.3 OBJECTIVOS

Já existem descritas formulações líquidas para uso oral preparadas a partir de comprimidos de AMD. Estas formulações apresentam como inconveniente o veículo utilizado não ser comercializado em Portugal e/ou apresentarem na sua fórmula algumas substâncias cuja utilização em pediatria é desaconselhada (Teixeira de Barros & Almeida, 2008; Barbosa C. M., 2009; Conceição, 2009).

Nahata *et al* (1997) desenvolveram duas suspensões de AMD na dosagem de 5 mg/ml a partir da forma farmacêutica comercializada em comprimidos. As formulações descritas foram estáveis durante 42 dias à temperatura ambiente (25°C) e 91 dias quando conservadas no frio (4°C) (Nahata M., 1997; Alexander, 2003).

O FGNP apresenta uma formulação oral líquida, a qual contém agentes conservantes e antioxidantes, substâncias utilizadas para aumentar o prazo de utilização das formulações farmacêuticas, proteger a oxidação das substâncias activas e excipientes e reduzir a

proliferação microbiana. As propriedades destas substâncias são, devido a certos grupos químicos, agressivas para as células do tracto gastrointestinal conduzindo a certos riscos quando utilizados no Homem. Apesar da maioria das formas de contaminação das formulações líquidas não estéreis serem de baixo risco, grande número de microrganismos não entéricos podem promover a contaminação do produto final, facto que tem sido associado ao aumento de riscos de infecção na população pediátrica (Crama, Anna; Breitskreutz, Jörg ; Desset-Brèth, Sabine on behalf of the EuPFI, 2009; Haywood & Glass, 2007; (Glass & Haywood, 2006).

Por outro lado, estão descritos casos de sensibilidade nomeadamente no que diz respeito a reacções adversas a estes produtos, pelo que a sua incorporação no manipulado é, segundo as orientações internacionais para o bom fabrico e desenvolvimento de fármacos, e não obstante a necessidade de prolongar o prazo de validade de manipulados não estéreis, desaconselhada. Se não for absolutamente necessário juntar estas substâncias aos produtos farmacêuticos, devem ser evitadas (EMEA/CPMP/QWP/419/03; Agencies, 2010; Fonseca & Duarte, 2008; (Dunne, et al., 2011).

Com este trabalho pretende-se desenvolver uma formulação de AMD líquida oral para pediatria. Procedeu-se ao descondicionamento de uma especialidade farmacêutica de AMD sob a forma de comprimidos, em conformidade com o descrito na legislação, nomeadamente no Decreto-Lei n.º 95/2004, para desenvolver uma forma farmacêutica que:

- permita uma administração segura e eficaz em crianças entre os 0 dias e os 11 anos;
- permita a administração de uma dose exacta e precisa;
- seja de fácil administração (para permitir a toma da dose prescrita nas situações em que o uso dos comprimidos esteja dificultado ou mesmo impedido);
- apresente uma composição e processo de preparação simples (para que seja exequível nas condições actuais da Farmácia Hospitalar);
- apresente estabilidade física, química e microbiológica adequada durante um período de tempo compatível com a sua utilização a nível hospitalar e/ou ambulatório.

## **DESENVOLVIMENTO GALÉNICO**

## 2 DESENVOLVIMENTO GALÉNICO

A evolução na produção de medicamentos por parte da indústria farmacêutica e a oferta de soluções capazes de satisfazer um cada vez maior número de situações levou a um desinvestimento na área da preparação de medicamentos a nível das farmácias hospitalares. Esta situação conduziu a que a grande maioria disponha de poucos recursos para a produção de medicamentos. Por essa razão, um dos requisitos da formulação desenvolvida é o de ter uma preparação simples para que possa ser reproduzida nas farmácias hospitalares (Almeida, 2005; Barbosa C. M., 2009).

Na preparação de manipulados extemporâneos, suspensões ou soluções orais, utilizam-se frequentemente como material de partida formas orais sólidas como comprimidos ou cápsulas, após redução a pó grosso por trituração. O pó composto resultante da operação de moagem é posteriormente diluído em excipientes comumente utilizados na preparação de soluções pediátricas (EMA/CHMP/PEG/194810/2005, 2005; Allen Jr, 2004; Barbosa C. M., 2006).

Estas formulações orais são de preparação relativamente acessível e permitem flexibilidade na dosagem a administrar, adaptando-se às diferentes necessidades de crianças ao longo do seu crescimento. A dificuldade na formulação prende-se não apenas na capacidade de agradar ao paladar e textura do produto, mas também na sua estabilidade físico-química e microbiológica. Apresenta, no entanto, riscos nomeadamente na forma de preparação, matérias-primas utilizadas, qualidade do armazenamento, conservação e eventual inadequação na dose (EMA/CHMP/PEG/194810/2005, 2005; Bay, Saint-Laurent, & Dupuis, 2011; Woods).

As preparações líquidas orais são habitualmente soluções, emulsões ou suspensões que contêm uma ou mais substâncias activas num veículo apropriado e que, se destinam a serem usadas não diluídas ou após diluição. Os excipientes utilizados para as preparações líquidas orais são escolhidos em função da natureza da ou das substâncias activas e de modo a conferir à preparação propriedades organolépticas apropriadas ao uso previsto (Allen Jr, 2004; Haywood & Glass, 2007; (Sohi, Sultana, & Khar, 2004).

A escolha dos excipientes da formulação não pode ser deixada ao acaso, devendo ser muito criteriosa e recair sobre os que, tendo em conta as suas características físico-

químicas, ofereçam as melhores garantias de segurança de utilização. É frequente a descrição na literatura de efeitos tóxicos decorrentes da utilização de excipientes considerados seguros, sejam estes conservantes, edulcorantes, solventes, corantes, entre outros, especialmente quando utilizados em formulações para pediatria, devido à diferente fisiologia desta população. Em pediatria, as características organolépticas são também muito importantes, pois é um factor determinante de adesão à terapêutica e consequentemente no cumprimento da mesma (Nunn, 2003; Woods).

No intuito de diminuir a probabilidade de ocorrência de reacções adversas, e pensando especificamente na população alvo, a formulação a preparar deverá ser o mais simples possível de preparar, sem no entanto descuidar a garantia de qualidade. Não nos podemos aliar da questão de que partimos de comprimidos existentes no mercado, como fonte de substância activa, que acrescenta já alguns excipientes próprios que podem ser foco de eventuais reacções adversas (Costa, Lima, & Coelho, 2009; Glass & Haywood, 2006; Manzi & Shannon, 2005).

As formas farmacêuticas líquidas, em especial as soluções e as suspensões orais, constituem as mais adequadas para uso em pediatria, já que, para além de facilitarem a administração e poderem contribuir para a adesão dos doentes à terapêutica, apresentam grande flexibilidade, permitindo ajustar, de um modo simples e rápido, as doses a administrar durante o tratamento, em função da evolução da patologia e do desenvolvimento da criança. Estes aspectos são particularmente relevantes nos casos de terapias prolongadas (Barbosa C. M., 2006; Maia, Luís, Moura, & Ribeiro, 2011).

As soluções têm ainda sobre as suspensões a vantagem de constituírem uma mistura homogênea, o que permite a dosagem mais precisa. Na preparação de uma formulação oral líquida há que ter em conta a solubilidade da substância activa em solventes apropriados; no caso da AMD a sua solubilidade em solventes orgânicos e a sua quase insolubilidade em água condiciona a preparação de soluções orais, pelo que a opção válida passa pela preparação de uma suspensão oral (Prista, Alves, & Morgado, 1995; Ellinghuysen & Carlson).

Uma suspensão farmacêutica deve apresentar uma dispersão uniforme do pó insolúvel por todo o veículo. As partículas sólidas devem sedimentar rapidamente permitindo uma fácil ressuspensão após leve agitação. As partículas de maior diâmetro apresentam uma sedimentação mais rápida, de acordo com a lei de Stokes, enquanto partículas demasiado pequenas tendem a agregar aquando da sedimentação formando aglomerados de difícil

ressuspensão, fenómeno usualmente denominado “*caking*”. Também de acordo com a lei de Stokes, em termos de viscosidade, quanto maior for a viscosidade da fase externa, menor a velocidade de sedimentação da fase interna. O controlo da viscosidade da fase externa permite igualmente controlar este processo mas este aspecto não é suficiente para manter estável esta forma farmacêutica. Importa então que o produto possua um aspecto homogéneo, sem crescimento de cristais, isto é, fisicamente estável. Entre os cuidados a ter encontra-se a viscosidade, o tamanho das partículas a suspender, a densidade da fase dispersante e eventuais aditivos, a temperatura de armazenagem, assim como a agitação empregue aquando da ressuspensão (LEF, 2007; Prista, Alves, & Morgado, 1995).

A obtenção das partículas de diâmetro médio uniforme é o ponto de partida na preparação de uma suspensão. A obtenção de um pó composto uniforme é conseguida através da utilização de moinhos ou almofarizes, sendo estes últimos geralmente utilizados no laboratório hospitalar. Após pulverização em almofariz, é feito o controlo do diâmetro médio das partículas resultantes através de uma operação de tamisação, permitindo assegurar a homogeneidade de granulometria (LEF, 2007; Prista, Alves, & Morgado, 1995).

Tendo em consideração a ausência de solubilidade do fármaco no veículo utilizado, é necessário assegurar que todo o pó é molhado de forma uniforme, promovendo deste modo uma suspensão do pó mais homogénea (Ellinghuysen & Carlson; Prista, Alves, & Morgado, 1995).

A utilização de um agente molhante, mesmo que na menor quantidade possível, é fundamental para uma óptima dispersibilidade da fase interna. Esta adição deverá ser feita por mistura, formando com o pó uma pasta espessa, à qual é então adicionada o veículo suspensor faseadamente em pequenas porções até perfazer o volume desejado para a concentração pretendida (LEF, 2007; Prista, Alves, & Morgado, 1995; Bay, Saint-Laurent, & Dupuis, 2011).

Após a preparação da suspensão, esta deve ser acondicionada em recipiente próprio com características que permitam a minimizar eventuais alterações da suspensão e seus componentes assim como facilitar a retirada das tomas a administrar (Commission, 2004; Farmacopeia Portuguesa VIII, 2005).

O recipiente não deve exercer sobre o conteúdo nenhuma acção física ou química que possa alterar a sua qualidade para além dos limites tolerados pelas prescrições oficiais.

Deverá ser um recipiente multidose, estanque, de fecho inviolável e preferencialmente munido de segurança que impeça a sua abertura fortuita por uma criança (Prista, Alves, & Morgado, 1995).

A escolha mais adequada será um recipiente de vidro corado para uso farmacêutico tipo III, atendendo a que a AMD é fotossensível e que a natureza do recipiente escolhido para uma dada preparação deve ser de um material que não ceda substâncias em quantidades susceptíveis de afectar a estabilidade da preparação ou apresentar risco de toxicidade (Farmacopeia Portuguesa VIII, 2005).

O controlo de qualidade do produto final deve permitir avaliar as propriedades em termos de variação de peso e volume, redispersibilidade, aspecto, odor, viscosidade e pH, isto é, as características físicas da preparação (British Pharmacopoeia 2009, 2008; Ellinghuysen & Carlson).

A preparação da formulação deve obedecer a normas que asseguram a qualidade da mesma, por forma a garantir uma terapêutica eficaz e segura para o doente, observando as “Boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar” publicadas na Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho.

Esta formulação deverá permitir ainda um melhor ajuste da dose do fármaco ao doente, permitindo alterações de dose inferiores ao que actualmente é possível com os comprimidos (Costa, Lima, & Coelho, 2009).

Deve ainda apresentar estabilidade física, química e microbiológica, por um período de tempo compatível com a sua utilização a nível hospitalar e/ou ambulatório. Foi estudada a estabilidade do produto final durante cerca de dois meses. Este período de tempo é razoável, para o fim a que se destina, uma vez que a situação clínica obriga a deslocações frequentes ao Hospital para monitorizar a evolução da patologia e reacção à terapêutica instituída (Crama, Anna; Breitzkreutz, Jörg ; Desset-Brèth, Sabine , 2009; Mennella & Beauchamp, 2008).

Estas características permitirão efectuar o tratamento com eficácia e segurança, facilitando o cumprimento da terapêutica prescrita, um melhor controlo dos níveis plasmáticos de AMD, e, consequentemente, uma melhor resposta à terapêutica.

Neste trabalho, a suspensão desenvolvida foi preparada a partir de comprimidos disponíveis comercialmente (Amiodarona Labesfal® 200 mg), tal como aconteceria se fosse preparada numa Farmácia Hospitalar. No caso dos papéis medicamentosos, assim como nas formulações desenvolvidas por Nahata et al (1997), procede-se à administração



de todos os excipientes que fazem parte do comprimido, nomeadamente, lactose monohidratada, amido de milho, polividona (K 90 F), sílica coloidal anidra, e estearato de magnésio, conforme resumo das características do medicamento, tornando segura a inclusão dos referidos excipientes deste produto (Labesfal - Laboratórios Almiro, 2004).

Para minimizar problemas de biodisponibilidade relacionados com a formulação desenvolvida, e tendo em conta a sua utilização em pediatria, o objectivo principal passa pela inclusão do menor número possível de excipientes dado a sensibilidade do recém-nascido e da criança a este tipo de substâncias (Fonseca & Duarte, 2008; Mennella & Beauchamp, 2008; Pifferi & Restani, 2003).

Uma vez que as doses de AMD administradas em crianças variam entre 5 a 10 mg/kg/dia, tomou-se como conceito base, à semelhança de Nahata *et al* (1997), preparar formulações de AMD na dosagem de 5 mg/ml. A dose pode ser administrada de uma só vez ou, m caso de volumes mais elevado, distribuídos por tomas ao longo do dia.

## 2.1 ADJUVANTES

Avaliadas as propriedades físico-químicas do API e estabelecida a melhor via de administração, a escolha dos adjuvantes mais adequados para determinada formulação deverá basear-se nas características das substâncias contidas na fórmula, bem como na possibilidade de interacções entre os excipientes e o API. Os adjuvantes são adicionados à substância activa na preparação e possibilitando a estabilidade do medicamento podendo modificar as propriedades organolépticas e ou determinar as propriedades físico-químicas do medicamento e a sua biodisponibilidade. Entre os adjuvantes possíveis encontramos solventes e co-solventes, edulcorantes, aromatizantes e corantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes dispersantes, suspensores, espessantes, agentes emulsivos, tampões, agentes molhantes (LEF, 2007; British Pharmacopoeia Comission, 2008).

A água é o solvente mais comum utilizado, mas muitos API, como o caso da AMD, não são solúveis em água. Por conseguinte, também são utilizados outros solventes tais como álcoois, glicerina, polietilenoglicol e propilenoglicol. No entanto, álcoois são tipicamente evitados em formulações pediátricas devido à sua toxicidade, especialmente para os muito jovens. A tabela 2 apresenta os componentes mais frequentemente utilizados na preparação de soluções e suspensões para formulações orais líquidas para uso pediátrico

(Maldonado & Schaufelberger, 2011; Nahata, Morosco, & Hipple, Stability of amiodarone in extemporaneous oral suspensions prepared from commercially available vehicles, 1999).

<b>Matéria-prima</b>	<b>Soluções (% massa/volume)</b>	<b>Suspensões (% massa/volume)</b>
<b>Solventes/Diluentes</b>		60-80
<b>Co-Solventes</b>	30-45	
<b>Edulcorantes</b>	30-45	
<b>Adoçantes artificiais</b>		0,05
<b>Espessantes</b>	0,1-0,5	0,5-1,0
<b>Agentes molhantes</b>		0,01
<b>Tampão (modificador de pH)</b>	0,1	0,1
<b>Conservantes</b>	0,05	0,22
<b>Aromatizantes</b>	0,5-1,0	0,5-1,0
<b>Corantes</b>	0,05-1,0	0,05
<b>Substância Activa</b>	1-5,0	1-5,0
<b>Água Purificada</b>	qbp 100%	qbp 100%

**Tabela 2 - Constituintes de formulações orais líquidas destinadas a pediatria**

A maioria dos API tem um gosto amargo ou desagradável. Transformar uma degustação desagradável em medicamentos aceitáveis para crianças é uma das maiores tarefas no desenvolvimento de formulação pediátrica. Os neonatos já apresentam papilas gustativas plenamente desenvolvidas, mas as habilidades analíticas de crianças pequenas não estão plenamente amplificadas pelo que têm maiores dificuldades para reconhecer gostos em misturas que os adultos. Evitando sabores incomuns e misturas de sabor complexo aumenta a probabilidade de que uma formulação ser considerada aceitável (Giacioia & Mattison, 2005; Maldonado & Schaufelberger, 2011).

As formas de mascarar o mau sabor podem incluir revestimento do API ou, mais facilmente alcançado, de grânulos que contém o API, ou pela adição de edulcorantes e sabores à formulação. Os edulcorantes podem ser adicionados não apenas para melhorar a palatibilidade (por exemplo o aspartame) mas também como solvente ou agente suspensor (por exemplo, sacarose, xarope de milho de alta frutose, sorbitol, maltitol e xilitol). Deve ser tida em consideração o acréscimo em aporte calórico quando são administrados volumes maiores e durante um período prolongado de tempo. Não podemos ignorar que frequente estas crianças necessitem de diversos fármacos diferentes para o tratamento das suas patologias, pelo que facilmente ingerem grandes quantidades de açúcar se os diversos API tiverem como solvente ou agente suspensor edulcorantes.

Ao seleccionar um agente aromatizante para uma formulação pediátrica, deve-se ponderar o tipo de sensação básica para mascarar (por exemplo, ácido, alcalino, amargo, salgado); o tipo de doença e as preferências regionais. A selecção de um paladar em termos de conceito de dissimulação do sabor deve ser validada através de testes, idealmente feitos com crianças. Uma vez que tais ensaios de palatabilidade são considerados os estudos clínicos, a aprovação por comissão de revisão ética e consentimento de pais/guardiões são necessários. Embora exista um desejo geral de desenvolver produtos únicos aceitáveis em todo o mundo, as diferenças regionais e preferências de sabor e cor podem resultar em necessidade de diferentes formulações, quando o produto for destinado para mercados globais (Mennella & Beauchamp, 2008; Maldonado & Schaufelberger, 2011).

Os corantes, adjuvantes empregues para corrigir a cor desagradável, tornando a preparação mais atraente, devem ser escolhidos em uma tabela que fornece os nomes daqueles que são permitidos para uso alimentício, com a noção que podem causar reacções alérgicas e/ou desencadear processos de irritação gástrica (LEF, 2007).

Na maioria dos casos, é necessário adicionar agentes antioxidantes para proteger a substância activa de qualquer processo oxidativo e consequente desenvolvimento de ranço em substâncias de natureza oleosa e gordurosa e/ou inactivação do fármaco. Podem actuar de diferentes modos: interrompendo a formação de radicais livres; promovendo redução das espécies oxidadas; prevenindo a oxidação (Infarmed, 2005). Também os agentes quelantes, substâncias que forma complexos estáveis (quelatos) com metais, sendo usados em preparações líquidas como estabilizantes para complexar os metais pesados que podem promover instabilidade, são vulgarmente utilizados em preparações líquidas (LEF, 2007).

No que diz respeito à estabilidade e modo de preparação, os agentes molhantes, substâncias adicionadas com a finalidade de diminuir a tensão superficial na interface sólido/líquido, são excipientes fundamentais na preparação de suspensões farmacêuticas. Estes compostos agem diminuindo o ângulo de contacto entre a água e as partículas sólidas, aumentando a molhabilidade das partículas. Geralmente utilizam-se agentes tensioactivos, isto é substâncias que reduzem a tensão superficial mas podem também ser usados agentes emulsivos do tipo O/A (Prista, Alves, & Morgado, 1995).

Nestas preparações é comum utilizar agentes suspensores. São normalmente adjuvantes que aumentam a viscosidade da fase externa da suspensão, reduzindo deste modo, a

velocidade de sedimentação das partículas sólidas em suspensão. Adicionalmente, são usados sistemas tampão para fornecerem às formulações resistência contra variações de pH, em casos de adição de substâncias ácidas ou básicas (Allen Jr, 2004).

Quando não estamos em presença de um xarope como fase externa é ainda necessário a adição de conservantes, comuns em preparações líquidas e semi-sólidas, de modo a prevenir o crescimento e desenvolvimento de microrganismos (fungos, bactérias e parasitas) (LEF, 2007).

Em resumo, a utilização de adjuvantes visa diminuir a probabilidade de ocorrência de alterações na formulação que podem advir de efeitos atmosféricos (alterações como a oxidação ou por efeito de dióxido de carbono) de aquecimento (que resulta na perda o absorção de água, hidrólise, caramelização), acção da luz (que pode levar à degradação do fármaco por radiação e catálise). Alterações internas como a formação de açúcares invertidos, interacções entre fármaco e adjuvantes, precipitação por cristalização devido a alterações do pH, saturação e perda de água induzindo, por exemplo no caso do xarope comum, ao decréscimo do seu efeito conservante e consequente proliferação microbiana comprometem igualmente a estabilidade da preparação e devem como tal ser evitadas (Prista, Alves, & Morgado, 1995).

## 2.2 SELECÇÃO DO VEÍCULO

Foi efectuada uma pesquisa bibliográfica de veículos utilizados na formulação de preparações extemporâneas. A grande maioria dos veículos encontrados incluía componentes não aconselhados em pediatria, sendo excluídos os que continham algumas dessas substâncias, como por exemplo alguns conservantes (ex.: parabenos), edulcorantes (ex.: aspartame) e co-solventes (ex.: etanol) (Nunn, 2003).

O “Veículo para a Preparação de Suspensões Oraais, isento de açúcar”, do FGNP, foi excluído, pois, para além de apresentar na sua fórmula algumas substâncias cuja utilização em pediatria é desaconselhada, por apresentar conservantes. Muitas vezes, as substâncias edulcorantes e conservantes podem ser responsáveis por desencadear reacções adversas em crianças (Almeida, 2005; Nunn, 2003; Silva, Fonseca, Arrais, & Francelino, 2008).

O xarope comum foi o veículo seleccionado, uma vez que alia a sua disponibilidade à facilidade de preparação, ao baixo custo, longo tempo de conservação e baixa toxicidade. É muito utilizado como veículo devido à sua alta concentração em açúcar que melhora o paladar e actua como conservante contra a contaminação por microrganismos. Confere elevada viscosidade à suspensão, o que facilita a redispersão do fármaco aquando da agitação, e apresenta uma boa capacidade molhante de pós (Prista, Alves, & Morgado, 1995).

Para além do xarope comum, esta formulação contém Tween<sup>®</sup> 80 (polissorbato 80). O Tween<sup>®</sup> 80 é um líquido amarelo, viscoso e solúvel em água. Tensioactivo não iónico e agente emulsionante derivado de polietoxilado sorbitano e ácido oleico é frequentemente usado em alimentos e na indústria farmacêutica. O Tween<sup>®</sup> 80, numa concentração muito baixa, funciona como agente molhante do material insolúvel, não estando descrita toxicidade significativa quando utilizado por via oral, mesmo em quantidades superiores às utilizadas neste projecto. É um excipiente utilizado para estabilizar formulações aquosas de medicamentos para administração parentérica. Adicionalmente é usado como agente emulsionante na produção da formulação injectável de uso parenteral da AMD.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 FÓRMULA SELECCIONADA PARA AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE

Após a selecção dos veículos, prepararam-se as respectivas suspensões a partir de comprimidos de Amiodarona Labesfal<sup>®</sup> 200 mg. Cada comprimido de Amiodarona Labesfal<sup>®</sup> 200 mg contém 200 mg de AMD e como excipientes lactose mono-hidratada, amido de milho, polividona (K 90 F), sílica coloidal anidra, e estearato de magnésio (Labesfal - Laboratórios Almiro, 2004).

De modo a quantificar os erros associados ao processo de preparação e quantificação analítica, nomeadamente na medição dos volumes, foi decidido, nesta fase de desenvolvimento, preparar as suspensões em função da massa e não do volume. Assim, a concentração final das suspensões preparadas foi de 5,0 mg/g e não 5,0 mg/ml, como deverá acontecer aquando da sua preparação a nível hospitalar.

Prepararam-se então três lotes de suspensão com o veículo seleccionado, para uma concentração final de AMD de 5,00 mg/g.

Apresenta-se em seguida a fórmula da suspensão preparada:

Amiodarona .....	1000 mg
Tween 80 .....	500µl
Xarope comum .....	q.b.p. 200 g

Tabela 3 - Fórmula da suspensão preparada com xarope comum

#### 3.2 PREPARAÇÃO DAS SUSPENSÕES

A preparação das suspensões foi orientada no sentido de reproduzir as condições de trabalho disponíveis na generalidade das Farmácias Hospitalares, com recurso apenas ao equipamento mínimo obrigatório definido na Deliberação n.º 1500/2004, 7 de Dezembro. Este documento indica a lista de equipamento mínimo, de existência obrigatória, para as

operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados (Deliberação n.º 1500/2004, de 7 de Dezembro, 2004).

Descrevem-se em seguida os passos efectuados na preparação das suspensões, com as respectivas adaptações relativamente à ficha de preparação, uma vez que estas suspensões foram preparadas em função da massa e não do volume. A ficha de preparação da suspensão encontra-se em anexo.

### 3.2.1 PROCEDIMENTO DE PREPARAÇÃO

1. Verifique o estado de limpeza do material a utilizar;
2. Pese 5 comprimidos necessários para a preparação de um lote;
3. Transfira para um almofariz e reduza os comprimidos a pó por trituração;
4. Tamise (tamis n.º 250) a AMD necessária (por forma a garantir um tamanho de partículas mais homogéneo) e coloque o pó obtido no almofariz;
5. Adicione o agente molhante *Tween*<sup>®</sup> 80 para molhar o pó;
6. Homogeneíze em almofariz;
7. Adicione uma parte de xarope comum e homogeneize em almofariz;
8. Transfira o líquido para o frasco de acondicionamento final previamente pesado e tarado;
9. Adicione xarope comum até que se atinja a massa final do lote;
10. Agite até que o líquido apresente aspecto homogéneo, se possível com um homogeneizador mecânico de alta velocidade;
11. Rolhe o frasco;
12. Rotule;
13. Lave o material utilizado;
14. Seque o material.



### 3.3 MODELO DE RÓTULO

Apresenta-se em seguida o modelo de rótulo a adoptar para a formulação proposta.

<i>(Identificação dos Serviços Farmacêuticos) (Identificação do Médico prescritor)</i> <i>(Endereço e telefone) (Identificação do Doente)</i>	
Amiodarona ..... (..) mg	
Tween 80 ..... 0,5 ml	
Xarope comum ..... q.b.p. (..) ml	
<i>(Quantidade dispensada)</i> <i>(Posologia)</i> <i>Contém lactose e sacarose</i>	<i>(Data da preparação)</i> <i>(Prazo de utilização)</i> <i>(Nº do lote)</i>
<b>Concentração: 5mg/ml</b>	<b>Volume Final:(...)ml</b>
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;">           Esta suspensão destina-se a            administração por via oral.            Azeite bem antes de usar.         </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;">           Conservar ao abrigo da luz.            Conservar no frigorífico.            Manter fora do alcance das crianças.         </div>

Figura 2 – Rótulo da Suspensão oral de Amiodarona

### 3.4 MATERIAIS

#### 3.4.1 SUBSTÂNCIA ACTIVA

A substância activa utilizada encontrava-se sob a forma de comprimidos Amiodarona Labesfal<sup>®</sup> 200 mg (Lote 18E0154, Validade 01/2014).

#### 3.4.2 EXCIPIENTES

Os excipientes utilizados neste trabalho foram: Xarope Comum preparado no laboratório de acordo com a Farmacopeia Portuguesa VIII (Farmacopeia Portuguesa VIII, 2005) e Tween<sup>®</sup> 80 (Lote 71040, Allied Signal Riedel de Häen).

### 3.4.3 PADRÕES

Na identificação e quantificação da AMD nas amostras, foi utilizado cloridrato de AMD com grau de pureza superior a 98,0 % (Lote 061100487, Glenmark Generics Limited) como padrão secundário, e cloridrato de AMD padrão em conformidade com a Farmacopeia Europeia (Ph.Eur. Reference Standards, Ref. A0575000, Lote nº3.1).

### 3.4.4 REAGENTES

Os reagentes utilizados neste trabalho foram o metanol, o acetonitrilo de grau HPLC (Fischer Scientific, Scharb SL), amónia glacial, todos de grau analítico e água destilada (Baxter<sup>®</sup>, Lote 12B18B26).

### 3.4.5 MATERIAL DE ACONDICIONAMENTO

Frascos de vidro âmbar tipo III com 100 ml de capacidade e tampa de rosca em plástico, em conformidade com o descrito na Farmacopeia Portuguesa VIII.

### 3.4.6 EQUIPAMENTOS

Na preparação da suspensão foram utilizados almofariz de vidro e respectivo pilão de capacidade adequada, proveta de vidro, micropipetas Eppendorf<sup>®</sup> com capacidade para 1 e 5 ml, balança de precisão microanalítica (Pioneer OHAUS PA214C), tamis n.º250..

## 3.6 MÉTODOS

### 3.6.1 AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE

A demonstração da estabilidade de um medicamento é essencial para definir um período de tempo em que se garante a sua qualidade, eficácia e segurança.

O objectivo do estudo de estabilidade é obter dados sobre como variam as características físicas, químicas e microbiológicas de um medicamento ao longo do tempo, sob a influência de diversos factores ambientais, tais como: a temperatura, a humidade e a luz.

Ao mesmo tempo deverá permitir estabelecer o seu prazo de validade ou utilização e definir as condições de armazenamento.

Actualmente, os estudos de estabilidade dos medicamentos são planeados de acordo com as orientações da Conferência Internacional de Harmonização (ICH) e do Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Segundo estas normas os estudos de estabilidade devem decorrer, pelo menos, por um período correspondente ao tempo de utilização do medicamento. Nelas estão também definidas as condições em que devem decorrer os estudos de estabilidade. Assim, nos casos gerais, os estudos de estabilidade de longo termo, segundo a *guideline* ICH-Q1A na área climática II onde Portugal está incluído, devem efectuar-se a uma temperatura de  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  e  $60\% \pm 5\%$  de humidade relativa. No caso de medicamentos de conservação no frigorífico, o estudo deverá realizar-se a  $4^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  (CPMP/ICH/2736/99, 1999).

O estudo da estabilidade de um medicamento compreende o estudo da sua estabilidade física, química e microbiológica. Os medicamentos manipulados geralmente destinam-se a ser consumidos pouco tempo depois da sua preparação, não necessitando de um prazo de utilização tão longo como as especialidades farmacêuticas (Barbosa C. M., 2009; CPMP/ICH/420/02, 2003; LEF, 2007).

Na legislação portuguesa, a informação relativa a estudos de estabilidade para medicamentos manipulados é escassa, apenas existindo algumas indicações relativas aos ensaios de verificação/controlo de qualidade. Relativamente a este aspecto é referido que se deve proceder a todas as verificações necessárias para garantir a qualidade final do medicamento manipulado, incluindo no mínimo, a verificação dos caracteres organolépticos. É ainda referido que o produto semiacabado deve satisfazer os requisitos estabelecidos na monografia genérica da Farmacopeia Portuguesa VIII (Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho, 2004; Farmacopeia Portuguesa VIII, 2005).

Na impossibilidade de efectuar estudos de estabilidade dos medicamentos manipulados preparados, o FGNP e a BP contêm algumas orientações gerais sobre prazos de validade a atribuir a esses medicamentos. Segundo FGNP a determinação do prazo de utilização deve ser realizada em tempo real, nas condições preconizadas para a conservação de cada produto, tendo em consideração um conjunto de factores influentes que decorrem do manuseamento do produto pelo doente após a abertura da embalagem (LEF, 2007; European Pharmacopoeia Commission, 2004; British Pharmacopoeia Commission, 2008).

### 3.6.2 CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO

A escolha das condições de armazenamento, neste trabalho, teve em atenção a estabilidade da AMD em suspensão descritas anteriormente por Nahata *et al* e no FGNP. Assim, uma vez que já foi demonstrada a sua estabilidade até seis semanas à temperatura de 25°C e 2 a 3 meses à temperatura de 4°C, decidiu-se proceder ao estudo da estabilidade à temperatura refrigerada descrita nas normas da ICH, nomeadamente, 4°C  $\pm$  2°C, pois não são adicionados conservantes. As amostras foram conservadas num frigorífico LiebHerr Tropic modelo Ks 3220, e a temperatura monitorizada através de registador de temperatura e humidade EL-USB-2-LCD (Lascar Electronics, UK).

Paralelamente colocou-se as suspensões em condições de temperatura mais adversas, nomeadamente em estufa a temperatura média de 40°C, por forma a determinar a estabilidade a esta temperatura, sendo os dados tratados como degradação forçada. A estufa utilizada foi uma estufa Memmert Typ UM 100, cuja temperatura foi igualmente monitorizada através do registador anteriormente indicado.

### 3.6.3 ESTABILIDADE FÍSICA

A estabilidade física das preparações foi analisada sob vários aspectos, nomeadamente:

- aspecto;
- facilidade de ressuspensão;
- pH;
- viscosidade.

O aspecto das suspensões foi avaliado visualmente.

A facilidade de ressuspensão dos materiais insolúveis foi avaliada por inspeção visual, após agitação manual durante dez segundos.

O pH foi avaliado por determinação potenciométrica utilizando para tal um potenciómetro Metronohm 744 pHmeter, no final do período de estudo, e foi então comparado com o valor do veículo respectivo. Segundo o descrito no FGNP é usual, em suspensões utilizando como veículo o xarope comum, um pH entre 4 a 8 (LEF, 2007).

A viscosidade foi avaliada no final do período de estudo, utilizando o viscosímetro Brookefield Digital Viscometer. Os valores obtidos foram então comparados com os valores do veículo utilizado. Na literatura consultada, os valores descritos de suspensões

para administração oral contendo xarope comum como adjuvante oscilam pelos 190-200 mPa·s.

O pH e a viscosidade das suspensões preparadas não foram avaliados inicialmente, de modo a minimizar o risco de contaminação microbiana das preparações, uma vez que não havia disponibilidade de materiais para preparar uma quantidade suplementar apenas para esse efeito. Por outro lado, a quantidade de pós adicionada ao veículo é muito pequena (menos de 1,5%), tendo-se assumido como também pequena a sua interferência na viscosidade das suspensões.

Os critérios de aceitação relativamente a estes parâmetros, definiram-se como sendo a manutenção das características iniciais em termos de aspecto, odor e facilidade de ressuspensão, assim como, valores de pH e viscosidade, no final do estudo, semelhantes aos dos veículos que lhes deram origem.

As características das suspensões foram avaliadas em todos os períodos de análise, com excepção do pH e da viscosidade, como foi referido anteriormente.

A quantificação da AMD por HPLC também permitiu avaliar, indirectamente, a estabilidade física das preparações, uma vez que várias alterações físicas do medicamento se podem traduzir em alteração no teor de substância activa.

#### 3.6.4 ESTABILIDADE QUÍMICA

O desenvolvimento de um método analítico sensível e específico que permita a identificação e a quantificação da substância que se pretende analisar, é um passo crucial num estudo de estabilidade.

A Farmacopeia Portuguesa VIII e a Farmacopeia Britânica 2009 apresentam métodos analíticos quer para o cloridrato de AMD, quer, no caso da BP, para os comprimidos de AMD, pelo que a verificação da estabilidade química da suspensão foi efectuada tendo em conta os critérios presentes nas obras referidas, sofrendo algumas alterações devidamente validadas, tendo ainda em conta artigos científicos publicados sobre a quantificação e identificação de AMD (Al-Rimawi, 2010; Di Pietra, Cavrini, Gatti, & Raggi; Jandreski & Vanderslice, 1993; Mallu, Reddy, Bobbarala, & Penumajji, 2010).

No presente caso a quantificação da AMD foi efectuada por HPLC aos 0, 7, 14, 28 e 35 dias. Em cada período de análise foram preparadas e analisadas duas amostras de cada um dos lotes das suspensões, num total de 12 amostras (2 amostras x 3 lotes x 2 temperaturas).

Cada amostra foi analisada em duplicado tendo-se intercalado uma solução padrão a períodos regulares entre as injeções das várias amostras.

Os critérios de aceitação utilizados, relativamente ao teor de substância activa, são os definidos na BP. De acordo com esta Farmacopeia, o teor de substância activa não deve ultrapassar os limites 95 - 105%.

#### A. MÉTODO ANALÍTICO

Geralmente, o método analítico utilizado para determinação da concentração de AMD consiste num método de HPLC de fase reversa utilizando uma coluna C8, 250 x 4,6 mm com partícula 5µm, mantida à temperatura ambiente e um detector de luz ultravioleta ajustado para 242nm. A fase móvel utilizada compõe-se, neste caso, numa solução de dihidrogenofosfato de potássio 0.05M com o pH ajustado a 4.95 com uma solução de hidrogenofosfato dipotássico 0.05M/Metanol/Acetonitrilo (nas proporções de 30:35:35), preparada sob agitação magnética (Mallu, Reddy, Bobbarala, & Penumajji, 2010).

O método utilizado para quantificação da AMD foi adaptado a partir de um método descrito na literatura para doseamento de comprimidos comercializados (Al-Rimawi, 2010; British Pharmacopoeia Commission, 2008).

É um método de HPLC com detecção por UV em que há necessidade de manter a coluna à temperatura ambiente. Neste trabalho foi utilizado um sistema cromatográfico HP 1100 equipado com detector de UV, uma bomba isocrática HP 1050 e um injector automático HP 1100 (Hewlett-Packard GmbH, Alemanha).

A coluna cromatográfica de fase reversa utilizada foi uma Waters Nova-Pack C-18 (150 x 4,6 mm, 5µm, Waters Corporation, Massachusetts, USA) com a referência #535212.

O software utilizado para operação do sistema e integração dos resultados, Chemstation for LC systems Rev. B.02.01, define a linha de base, calcula o tempo de retenção e a área dos picos cromatográficos.

A fase móvel, constituída por acetonitrilo:metanol:solução aquosa (nas proporções de 51,3:38,7:10) e previamente desgaseificada em banho de ultra-sons durante 10 minutos, foi bombeada a 1,5 ml/minuto.

#### B. OPTIMIZAÇÃO DO MÉTODO ANALÍTICO

A fase inicial do trabalho experimental consistiu em avaliar e otimizar as condições experimentais do método analítico descrito pela BP, de modo permitir quantificar adequadamente a substância activa nas suspensões que seriam preparadas.

### **B1. Composição da Fase Móvel**

O impacto da composição da fase móvel nos tempos de retenção e na separação dos picos nas amostras foi avaliado para percentagens de acetonitrilo entre 40-60%, de metanol entre 30-40% e a solução aquosa entre 10-30%. A solução aquosa é preparada adicionando 3ml de ácido acético glacial a 800ml de água desionizada, ajustando o seu pH para 4,9 com solução de amónia diluída R1, e depois completando o volume com água desionizada até perfazer 1000ml.

Partindo da fase móvel descrita na BP, com uma proporção de 40:30:30 em relação aos seus componentes e que permitia corridas de cerca de 40 minutos com o pico de AMD a surgir aos 24 minutos com um comprimento de onda de 240 nanómetros, foi possível desenvolver uma fase móvel que possibilita a economia em tempo e recursos, ao permitir a leitura do pico da AMD perto dos 4 minutos em corridas de 10 minutos no total.

### **B2. Temperatura**

A influência da temperatura da coluna na quantificação cromatográfica foi avaliada a temperaturas entre os 20°C e os 30°C.

### **B3. Caudal**

O efeito do caudal foi avaliado inicialmente com soluções preparadas a partir de comprimidos de AMD tendo em vista a definição do tempo de corrida e à separação adequada entre picos correspondentes aos vários componentes dos comprimidos. Partindo do caudal descrito na BP de 2,0ml/min foi testado e validado um ajuste que permite a utilização segura da fase móvel bombeada a 1,5ml/min.

## **C. PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS**

A preparação das amostras teve como objectivo o desenvolvimento de um método de preparação simples, aplicável à formulação estudada e do qual resultassem soluções com o menor número de interferentes possível.

### **C1. Escolha do Solvente**

A escolha do solvente baseou-se nos ensaios preliminares efectuados. Foi testada a dissolução da substância activa nos vários solventes descritos na literatura (British Pharmacopoeia Commission, 2008; Florey, 1991).

Assim, realizaram-se ensaios com acetonitrilo, metanol, fase móvel, e ainda numa mistura de metanol e água desionizada, na proporção de 66:33. Esta última mistura foi a eleita como solvente é a que melhor se adequa ao método escolhido, nomeadamente melhor repetibilidade, dissolução da AMD e da sacarose.

## **C2. Selecção do Padrão Interno**

Com o objectivo de minimizar a variabilidade relativa ao processo de preparação das amostras, utilizou-se um padrão interno. A substância utilizada como padrão interno foi o cloridrato de ambroxol, seleccionado de entre os padrões disponíveis, por ser solúvel em metanol e por apresentar um tempo de eluição apropriado, nas condições do método de análise desenvolvido. O padrão interno foi abandonado após a pré-análise cromatográfica.

## **C3. Justificação da Utilização de Massas**

Dado que as suspensões preparadas apresentam uma viscosidade relativamente elevada a medição de volumes, com o auxílio de pipetas automáticas, torna-se uma fonte de variabilidade importante. Assim, de modo a minimizar a variabilidade propagada aos resultados finais foi decidido determinar a massa de todas as soluções e suspensões usadas na preparação das amostras. Este aspecto, ainda que acrescentando tempo à preparação das amostras, revelou-se determinante no controlo da variabilidade não instrumental (preparação da amostra e pré-análise cromatográfica).

## **C4. Preparação da Solução-Mãe de Amiodarona (AMD)**

Solução-Mãe de cloridrato de AMD:

- Num balão volumétrico de 25 ml coloque 20 mg de pó de cloridrato de AMD padrão;
- Adicione cerca de 10 ml de metanol;
- Agite até completa dissolução;
- Complete o volume com metanol;

A concentração desta solução é de 800 µg/ml.



### C5. Preparação da Solução de Padrão Externo de Amiodarona (Sol A e B)

#### **Solução *PEA*:**

- Pese e registre a massa do balão volumétrico de 10 ml a usar na preparação da solução ( $m_{a0}$ );
- Pese rigorosamente 500  $\mu\text{l}$  (dispensados, usando uma pipeta automática) da **Solução-Mãe de AMD**, para o balão volumétrico;
- Registre a massa obtida ( $m_{a1}$ );
- Adicione aproximadamente 5 ml de metanol;
- Agite até completa dissolução do padrão externo (*PEA*);
- Complete o volume com o mesmo solvente;
- Registre a massa final ( $m_{a2}$ ).

A concentração da solução-mãe de *PEA*, expressa em  $\mu\text{g PE/g}$  de solução, será de 40  $\mu\text{g/g}$ .

#### **Solução *PEB*:**

- Pese e registre a massa do balão volumétrico de 10 ml a usar na preparação da solução ( $m_{b0}$ );
- Pese rigorosamente 400  $\mu\text{l}$  (dispensados usando uma pipeta automática) da **Solução-Mãe de AMD**, para o balão volumétrico;
- Registre a massa obtida ( $m_{b1}$ );
- Adicione aproximadamente 5 ml de metanol;
- Agite até completa dissolução do *PEB*;
- Complete o volume com o mesmo solvente;
- Registre a massa final ( $m_{b2}$ ).

A concentração da solução-mãe de *PEB*, expressa em  $\mu\text{g PE/g}$  de solução, será de 32  $\mu\text{g/l/g}$ .

#### **C6. Preparação das Solução Padrão (PS11) para a Curva de Calibração**

##### ***Solução PS11:***

- Num balão volumétrico de 25 ml coloque 16 mg de pó de Cloridrato de AMD padrão;
- Complete o volume com metanol;
- Agite até completa dissolução.

A concentração desta solução é de 640  $\mu\text{g/ml}$ .

#### **C7. Preparação das Soluções Padrão Secundário (PS21) para a Curva de Calibração**

##### ***Soluções PS21:***

- Pese e registre a massa do tubo de vidro rolhado de 10 ml a usar na preparação da solução (mps0);
- Pese rigorosamente, a massa correspondente a **X**  $\mu\text{l}$  da Solução PS11 (dispensados usando uma pipeta automática), para o mesmo frasco;
- Registe a massa obtida (mps1);
- Pese rigorosamente, a massa correspondente ao volume de qbp 10ml de metanol (dispensados usando uma pipeta automática), para o mesmo balão;
- Feche o frasco e agite durante 15 segundos;
- Registe a massa final (mps3).

O volume **X** corresponde à percentagem teórica de amiodarona na suspensão, isto é, se adicionarmos 800 $\mu\text{l}$  da solução PS11 obteremos uma concentração correspondente a **100%** da *concentração nominal* de **AMD** na suspensão. Testaram-se valores compreendidos entre 200 e 1000  $\mu\text{l}$ .

A concentração de AMD nas soluções-padrão PS21, expressa em  $\mu\text{g/ml}$  de solução, estará compreendida entre os 150 e 850  $\mu\text{g/ml}$ .

### C8. Preparação das Amostras das Suspensões com Xarope Comum

- Pese e registre a massa do tubo de vidro rolhado de 10 ml a usar na preparação da solução ( $m_0$ );
- Pese rigorosamente, aproximadamente 1g da *suspensão*, para o tubo de vidro rolhado;
- Registre a massa obtida ( $m_1$ );
- Adicione 4 ml (dispensados usando uma pipeta automática) de Solvente (metanol:água desionizada na proporção 66:33);
- Agite em vortex durante 15 segundos;
- Registre a massa obtida ( $m_2$ );
- Pese rigorosamente, a massa correspondente a 200  $\mu\text{l}$  de amostra (dispensados usando uma pipeta automática), para um tubo Falcon<sup>®</sup> de 10 ml;
- Adicione 5ml (dispensados usando uma pipeta automática) de Solvente (metanol:água desionizada na proporção 66:33);
- Agite em vortex durante 15 segundos;
- Registre a massa obtida ( $m_3$ );
- Retire 1000  $\mu\text{l}$  da solução obtida para um frasco adequado ao injetor automático.

A concentração teórica de AMD nas amostras, expressa em  $\mu\text{g/g}$  de solução, foi calculada de acordo com a Equação 1.

$$[AMD] = \frac{m_1 - m_0}{m_3 - m_0} \times [SAMD] \mu\text{g/g} \quad \text{Equação 1}$$

*SAMD corresponde à concentração de AMD na suspensão.*

## D. TRATAMENTO DE RESULTADOS

Tendo a calibração sido inicialmente efectuada relacionando a razão da área dos picos de AMD, PS21 e PEA e PEB com a concentração de AMD, os resultados das amostras de concentração desconhecida foram também expressos como a razão da área dos picos.

No entanto, dado que a concentração de PE não é exactamente igual em todas as amostras (devido à variabilidade associada à medição do volume – quantificada através da pesagem) utilizou-se, como variável dependente o produto da concentração de PE pela razão das áreas dos picos correspondentes ao AMD e ao PS21, como ilustrado na Equação 2.

$$y = \frac{A_{amd}}{A_{PI}} \times [PE] \quad \text{Equação 2}$$

A determinação da concentração de AMD nas amostras, expressa em µg AMD/g de suspensão, é então calculada por interpolação da recta de calibração da sessão analítica correspondente.

$$[S_{amd}] = \left[ \frac{A_{amd}}{A_{PI}} \times [PE] - a \right] / b \quad \text{Equação 3}$$

*Em que “a” e “b” correspondem à ordenada na origem e declive, respectivamente, da recta de calibração e [PE] à concentração de PE na solução analisada.*

O valor de concentração obtido necessita ainda ser corrigido dado que a massa de suspensão usada na preparação das várias amostras não é constante, como atrás referido, devido em grande parte à viscosidade das suspensões. Assim, a concentração de AMD na suspensão será dada pela equação seguinte:

$$[S'_{amd}] = \frac{[S_{amd}]}{m_{Aliquota}} \quad \text{Equação 4}$$

O tratamento dos resultados de cada sessão analítica, com o objectivo de calcular a concentração das amostras, foi efectuada de acordo com diversos passos sequenciais, sendo o primeiro a representação gráfica dos quocientes da área dos picos (QAP, vide Equação 2) ao longo da sessão analítica.

Esta representação permite identificar visualmente resultados suspeitos (valores aberrantes), para posterior investigação de um eventual problema.

O passo seguinte consiste em ajustar os QAP das soluções-padrão injectadas a intervalos regulares de modo a compensar eventuais modificações, ainda que ligeiras, na resposta analítica

Se bem que exequível “manualmente” numa folha de cálculo, como por exemplo o MS Excel™, este é um processo moroso, pois é necessário calcular os QAP de todas as amostras, por interpolação entre cada conjunto de determinações da solução padrão usada para “normalizar” a resposta.

#### E. CURVA DE CALIBRAÇÃO

Este passo consiste na elaboração da Curva de Calibração e cálculo da equação de regressão linear da sessão analítica respectiva, usando como ordenadas as QAC (vide Equação 2) e como abcissas a concentração de AMD presente nas soluções-padrão. Como já referido anteriormente, nas sessões analíticas de rotina (reanálises) foram preparadas em duplicado soluções correspondentes a aproximadamente 95%, 100% e 105% da concentração nominal de AMD nas amostras, perfazendo um total de 6 soluções-padrão independentes.

Uma das soluções-padrão de 100% era injectada 3 vezes no início e no fim da sessão analítica. A ordem de injeção das restantes soluções-padrão foi aleatória de modo a minimizar o efeito de viés devido a eventuais alterações de factores não controlados, na resposta analítica, ao longo do tempo.

#### F. VALIDAÇÃO

O plano de validação definido teve em conta os requisitos das normas da ICH (CPMP/ICH/381/95), nomeadamente no que se refere aos parâmetros analíticos que demonstram o adequado desempenho do método, como por exemplo a precisão, a exactidão, a linearidade na zona de trabalho, entre outros aplicáveis ao caso presente.

Tendo em conta que o método se destina à quantificação de AMD num ensaio de estabilidade, acresce ainda a adequada separação dos picos de interesse (AMD e PE) de outros eventualmente resultantes da degradação de algum dos componentes das amostras.

Além da validação estritamente analítica (instrumental), foi estabelecido um plano experimental de modo a avaliar o impacto das diversas fontes de incerteza advindas da preparação das amostras. O conhecimento da sua influência relativa na precisão dos resultados permitiu definir os passos a serem replicados e aqueles cuja replicação não compensava o esforço/tempo necessários.

De cada tipo de suspensão preparada foram retiradas 2 alíquotas (1g) e preparadas duas soluções a partir de cada uma delas e 3 alíquotas de 1g para congelação e posteriormente, se necessário, poder preparar soluções. Pretendeu-se assim avaliar a variabilidade associada à recolha das alíquotas, já que estamos perante um sistema disperso (suspensão), à preparação das soluções e simultaneamente a repetibilidade.

A repetibilidade foi avaliada através do quociente da soma de quadrados dos resultados individuais pelo número de graus de liberdade correspondentes. Neste caso 11 graus de liberdade. A variabilidade associada à preparação das soluções, a partir da mesma amostra, foi avaliada pelo quociente da soma dos quadrados da média das amostras, pelos graus de liberdade correspondentes.

Finalmente, a variabilidade da recolha da alíquota do frasco contendo a suspensão foi avaliada pela comparação das médias dos resultados correspondentes a cada uma das amostras.

Estes dois últimos aspectos são determinantes na avaliação da precisão intermédia.

#### G. CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO

Foram estabelecidos como critérios de aceitação para o desempenho do método analítico, durante a validação:

- Repetibilidade < 1%
- Precisão intermédia < 1,5%
- Linearidade no intervalo 75-125%
- Estabilidade das soluções no injector automático durante, pelo menos, 24h
- Avaliação do efeito da variação de condições experimentais na quantificação da AMD (nomeadamente, composição da fase móvel, caudal, temperatura da coluna).

#### H. PRECISÃO

A repetibilidade foi avaliada inicialmente através da injeção sequencial (pelo menos 6 determinações correspondentes a 100% da concentração nominal) da mesma solução, nas mesmas condições experimentais.

A precisão intermédia foi avaliada através da preparação independente de soluções com concentração correspondente a 100% da concentração nominal.

#### I. SELETIVIDADE

A selectividade do método analítico já se encontra demonstrada pelas monografias presentes nas diversas farmacopeias e demais obras consultadas. O método encontra-se validado, tendo sido apenas adaptado às pequenas alterações efectuadas, nomeadamente na concentração da fase móvel.

#### J. LINEARIDADE

A linearidade da resposta analítica foi avaliada no intervalo 75%-125%, utilizando 6 concentrações, de acordo com as recomendações da ICH (Q2 (R1) – (CPMP/ICH/381/95). O intervalo de concentrações testado é maior que o previsto nesta norma, 80%-120%.

Foram preparadas, independentemente, 10 soluções, quantificadas em duplicado, tendo sido a avaliação da linearidade feita após regressão linear e verificação da ausência de tendências nos resíduos.

#### K. ESTABILIDADE DAS SOLUÇÕES NO INJECTOR AUTOMÁTICO

Avaliou-se a estabilidade das soluções preparadas por um período de tempo compatível com a duração das sessões analíticas de reanálise, isto é cerca de 22 horas. Consideram-se estáveis as soluções na ausência de tendência ou declive significativo após regressão linear da “concentração estimada” vs “tempo”.

### 3.6.5 ESTABILIDADE MICROBIOLÓGICA

As formulações líquidas são particularmente susceptíveis à contaminação microbiana e, por este motivo, é necessário fazer uma avaliação dessa susceptibilidade de modo a garantir a qualidade das preparações formuladas, pois estas nunca deverão ser origem de infecções. A ausência de conservantes pode tornar as formulações vulneráveis à contaminação microbiana devido às sucessivas aberturas dos recipientes multidose utilizados para o acondicionamento. Daí a importância da realização de ensaios

microbiológicos durante a avaliação da estabilidade das formulações, através dos quais se poderá verificar a necessidade de utilização de agentes conservantes para alcançar a segurança microbiológica pretendida (British Pharmacopoeia 2009, 2008; LEF, 2007).

A manipulação, o acondicionamento e a conservação das preparações farmacêuticas devem ser conduzidas de modo a assegurar, durante o prazo de utilização estabelecido, uma qualidade microbiológica satisfatória, a qual é avaliada através da realização de estudos de estabilidade microbiológica aplicando metodologia descrita na FP VIII (Farmacopeia Portuguesa VIII, 2005).

A estabilidade microbiológica é entendida como a capacidade que o medicamento apresenta de manter dentro dos limites especificados a sua esterilidade ou resistência ao crescimento microbiano e, quando estão presentes agentes antimicrobianos, estes devem reter a sua eficácia dentro dos limites estipulados (Farmacopeia Portuguesa VIII, 2005).

A estabilidade microbiológica das suspensões definiu-se como o cumprimento dos critérios da monografia “2.6.12. Controlo microbiológico de produtos não estéreis” procedendo de acordo com os métodos descritos na FP VIII.

O fabrico, o acondicionamento, a conservação e a distribuição das preparações farmacêuticas são conduzidos de modo a assegurar uma qualidade microbiológica satisfatória.

De acordo com essa monografia, os critérios de aceitação para este tipo de preparações farmacêuticas satisfazem às seguintes exigências:

- Bactérias aeróbias viáveis  $< 10^3$  ufc/g;
- Fungos e leveduras  $< 10^2$  ufc/g;
- *Escherichia coli* - ausente.

O controlo microbiológico foi efectuado no início e no final do período de estudo.



## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 ESTABILIDADE FÍSICA

#### 4.1.1 ASPECTO DA SUSPENSÃO

As suspensões preparadas com xarope comum apresentavam-se como líquidos viscosos, semitransparentes, esbranquiçados, com aspecto homogêneo e inodoros, sem alterações perceptíveis.

Quando em repouso, uma parte do pó depositava-se no fundo e uma pequena parte flutuava perto da superfície do líquido. Todo esse pó ressuspensava facilmente, ficando depois com aspecto homogêneo.

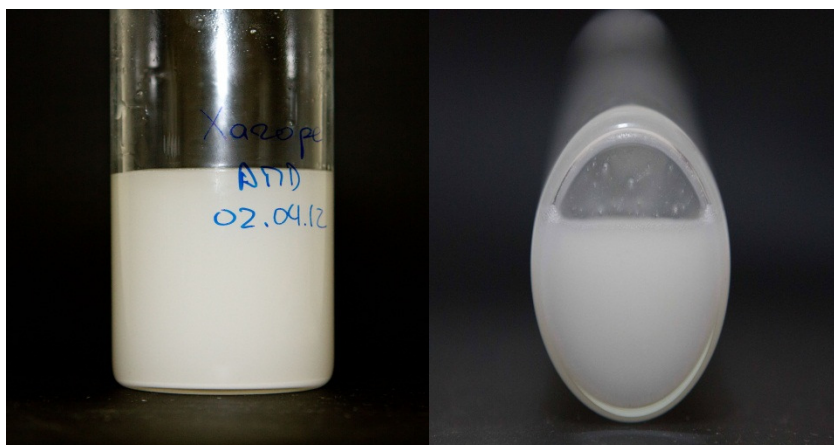


Figura 3 – Aspecto da Suspensão após Preparação



Figura 4 - Aspecto da deposição do pó no fundo após repouso

Esta diferença no comportamento dos sólidos insolúveis foi interpretada como devida à diferente natureza dos excipientes dos comprimidos (que constituem aproximadamente 55% do seu conteúdo), nomeadamente à sua densidade e à eficácia do agente molhante sobre os diferentes componentes dos comprimidos.

No final do estudo, no dia 35, foi possível observar, no caso das amostras mantidas no frigorífico, a formação de cristais, eventualmente devido cristalização da sacarose por acção da temperatura. Este facto, por si, é limitante quanto à estabilidade da suspensão, pelo que o estudo foi dado como terminado.

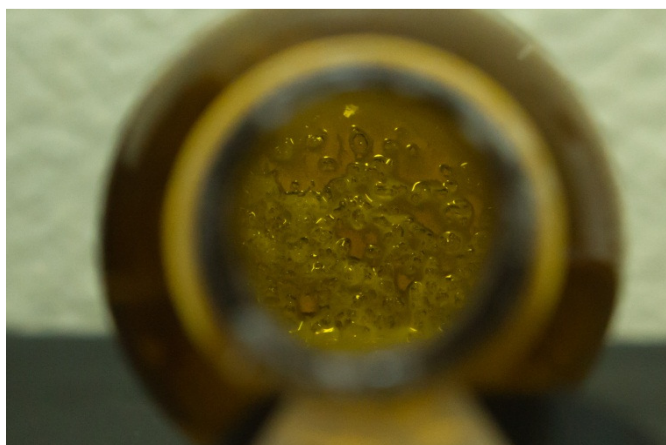


Figura 5 – Aspecto dos cristais de sacarose nas amostras conservadas no frigorífico ao dia 35



Figura 6 - Aspecto das amostras conservadas na estufa, ao dia 35, não apresenta qualquer tipo de cristalização

#### 4.1.2 ODOR

O odor das suspensões manteve-se inalterado durante o período de estudo.

#### 4.1.3 pH

A tabela 4 apresenta o valor de pH obtido à temperatura de 21°C, 35 dias após a preparação, encontrando-se dentro do expectável.

pH	
Xarope comum	6,20
X1F	4,10
X2F	4,13
X3F	4,10
X1E	4,16
X2E	4,08
X3E	4,10

Tabela 4 - Valores de pH obtidos nas diferentes amostras

#### 4.1.4 VISCOSIDADE

Nas suspensões as alterações qualitativas da viscosidade observada foram imperceptíveis, tendo-se recorrido ao viscosímetro para obter resultados quantitativos. A tabela 5 reflecte os valores obtidos, os quais se encontram dentro do esperado.

Viscosidade	
Amostra	mPa·s
Xarope comum	212
X1F	206
X2F	200
X3F	210
X1E	215
X2E	215
X3E	206

**Tabela 5 - Valores de viscosidade medidos**

#### 4.1.5 FACILIDADE DE RESSUSPENSÃO

A ressuspensão do material insolúvel manteve-se fácil em todos os lotes durante todo o período de estudo. No entanto, nas suspensões conservadas no frigorífico, formaram-se, com o decorrer do tempo, alguns aglomerados de ressuspensão mais morosa, mas que passados alguns minutos após a sua retirada do frigorífico, e com a ajuda de agitação mais vigorosa e demorada, eram destruídos e a suspensão apresentava aspecto homogéneo.

## 4.2 ESTABILIDADE QUÍMICA

A validação do procedimento analítico teve como objetivo demonstrar que a técnica é adequada para a finalidade pretendida, tendo no presente caso sido efectuada de acordo com as recomendações da norma anteriormente referida. A Figura 7 é uma representação dos cromatogramas obtidos aquando da quantificação do API por método de HPLC segundo a British Pharmacopoeia (British Pharmacopoeia Commission, 2008).

Tendo em conta que a selectividade do processo já se encontra aferida, em conformidade com o consultado, a representação gráfica dos resultados das experiências realizadas para avaliar a linearidade do método analítico encontra-se na Figura 8 e a análise da regressão na Tabela 6.

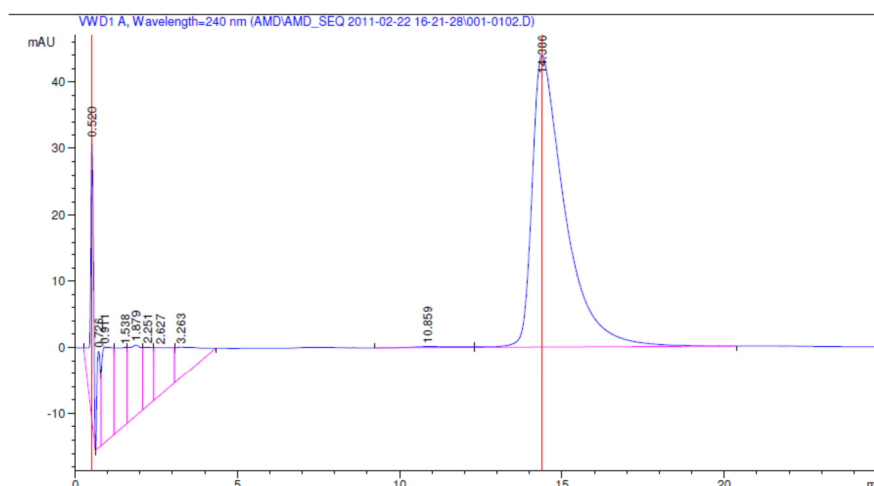


Figura 7 – Cromatograma de Amiodarona

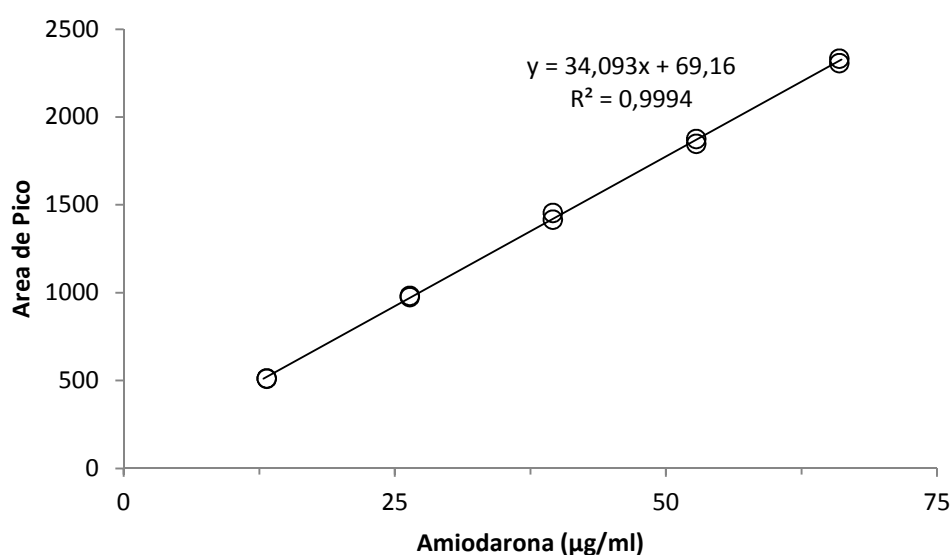


Figura 8 - Curva de Calibração

ANOVA					
	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>Significance F</i>
Regression	4050387.0	1	4050387	18116.1	1.83E-08
LOF	1452.3	4	363.06	1.624	3.25E-01
PE	894.3	4	223.58		
Total	4052733.6	9			

Legenda: LOF-Lack-of-fit; PE-Erro puramente experimental.

Tabela 6 - Tabela ANOVA da regressão correspondente à Curva de Calibração.

Conclui-se que a resposta analítica é linear, no intervalo estudado (75% a 125%), apresentando a equação:  $y = 34,093x + 69,16$ . Tendo em conta que a análise de resíduos

não evidencia qualquer tendência na distribuição dos mesmos, isto é, apresentam-se distribuídos aleatoriamente; e o coeficiente de correlação é de 0.9994, conclui-se que o ajustamento da recta aos dados experimentais é o mais adequado.

A linearidade da relação área de pico *vs* concentração de AMD é confirmada pela não significância do contributo do componente LOF, na ANOVA.

A precisão, expressa como repetibilidade apresenta nos dados correspondentes à curva de calibração acima descrita um valor de  $DPR\% = 0.10\%$ , encontrando-se sistematicamente abaixo dos  $0.40\%$ .

A precisão intermédia, avaliada através da preparação de curvas de calibração em diferentes dias, apresenta valores tipicamente abaixo dos  $2.5\%$ .

A exactidão foi avaliada através da utilização e quantificação de soluções padrão, preparadas com AMD *reference standard*, adquirida à Ph.Eur.

Os valores obtidos entre as amostras conservadas no frio e as conservadas em estufa não apresentam diferenças significativas entre si. Conforme observável na tabela 7, o valor médio dos lotes encontram-se dentro das especificações até ao dia 28.

Dia	Frigido		Estufa	
	avg	s	avg	s
0	101,9%	8,0%	101,9%	8,0%
7	101,5%	5,6%	106,3%	13,0%
14	101,0%	10,9%	100,8%	8,5%
21	102,1%	11,8%	102,4%	8,4%
28	96,3%	7,3%	100,2%	10,2%
35	81,9%	14,2%	89,9%	13,6%

Tabela 7 - Média dos resultados obtidos tendo em conta a temperatura

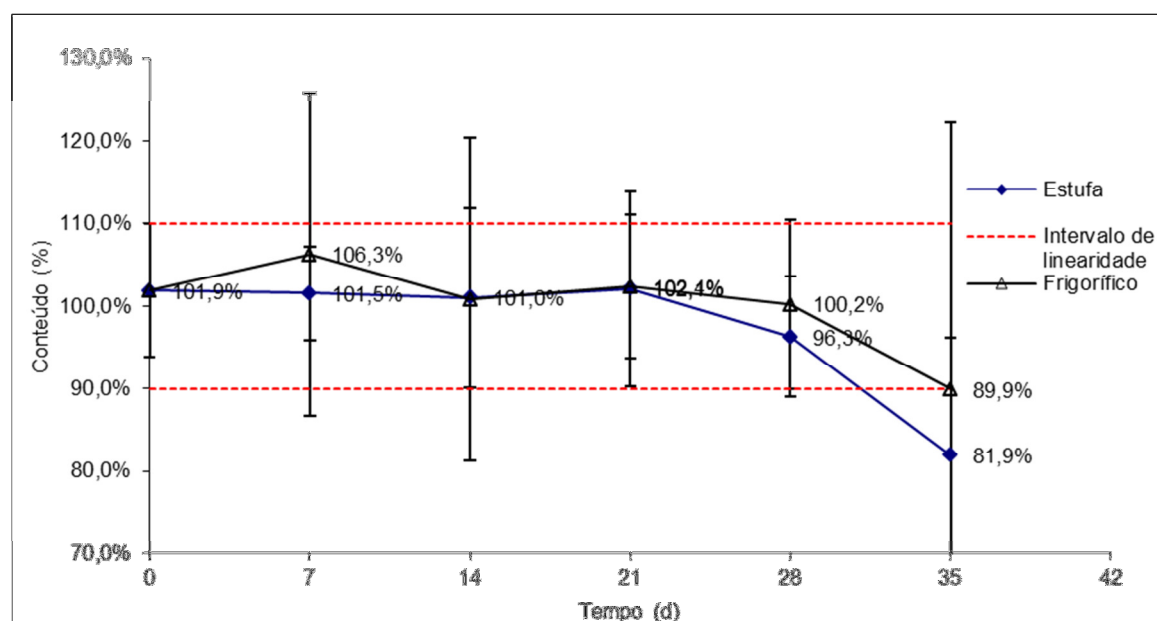


Figura 9 – Estabilidade das Suspensões de Amiodarona

Tendo em conta que nos encontramos perante amostras muito heterogêneas, onde a viscosidade e a dificuldade no manuseamento das alíquotas para as determinações inerentes a esse facto, teremos um intervalo de cerca de  $\pm 10\%$  nas especificações das amostras obtidas, e que se encontra representado na Figura 9 pelas barras de erro. O valor é mais alargado que o requerido para as especialidades farmacêuticas, mas aceitável para preparações manipuladas.

Assim podemos determinar que as suspensões são estáveis durante 28 dias. No entanto, e tendo em conta nos encontramos perante uma formulação oral líquida sem conservantes, na qual a medição de volume correspondente a dose será muito provavelmente efectuada através da inserção de uma seringa na mesma (consequentemente provocando uma eventual contaminação do produto), atribui-se uma validade não superior a 14 dias, conservado no frigorífico e protegida da luz. Este prazo de utilização vai de encontro ao descrito no FGNP para formulações sem adição de conservantes e possibilita, deste modo, minimizar os riscos de contaminação “*in use*” anteriormente referidos.

Não há possibilidade de controlar factores externos de provável contaminação microbiana da suspensão, assim como a formação de cristais de sacarose devido precipitação da mesma derivada da temperatura baixa relativa da conservação em frigorífico e que consequentemente diminui a concentração de sacarose que permite o



efeito conservante do xarope comum, razões pelas quais a validade a atribuir a uma suspensão de AMD deverá ser de 14 dias.

Este período de tempo é também satisfatório com a sua utilização a nível hospitalar e/ou ambulatorio.

### **4.3 ESTABILIDADE MICROBIOLÓGICA**

Os resultados dos testes microbiológicos são satisfatórios pois não há crescimento bacteriano e fúngico em qualquer das amostras, em conformidade com o determinado na Farmacopeia. Os resultados obtidos pela formulação preparada com xarope comum resultam provavelmente da elevada concentração de sacarose no veículo suspensor, com efeito conservante, sendo suficiente para garantir a sua conservação por um período de tempo pelo menos igual ao considerado neste estudo.

## **CONCLUSÕES**

## 5 CONCLUSÕES

Devido à falta de medicamentos aprovados em pediatria não existem comercializadas especialidades farmacêuticas em formas e dosagens adequadas para as necessidades das diversas subpopulações pediátricas. Deste modo, é frequente recorrer à manipulação galénica, modificando medicamentos destinados a adultos em formulações apropriadas para administração pediátrica. De facto, entre outras funções, incumbe ao profissional de farmácia dispensar medicamentos à população, responsabilidade que inclui a sua concepção e preparação. No entanto, a manipulação galénica não está isenta de riscos e, como tal, é necessário assegurar a qualidade, segurança e eficácia das fórmulas extemporâneas, não só com a aplicação das boas práticas de fabrico mas também através da realização de estudos de formulação e estabilidade.

Encarando a manipulação de medicamentos como uma prática corrente em pediatria, é fundamental existir informação adequada para preparar formulações extemporâneas de qualidade. Todavia verifica-se que muitas das fórmulas pediátricas publicadas na literatura são constituídas por misturas complexas de excipientes, considerados inactivos em adultos mas potencialmente tóxicos para os doentes pediátricos, devido à sua imaturidade fisiológica. Adicionalmente, ainda é de salientar que muitas formulações publicadas carecem de dados documentados de estabilidade, essenciais para a atribuição de um prazo de utilização.

Esta situação é mais agravada no que se refere à estabilidade microbiológica, pois a maioria dos estudos realizados incidem principalmente sobre a instabilidade física e química. Desta feita, são frequentemente adicionados às preparações agentes conservantes, por vezes causadores de reacções adversas em crianças, sem conhecer a sua efectiva necessidade. Consequentemente são administradas fórmulas magistrais sem conhecimento da sua capacidade de conservação antimicrobiana, a crianças com o sistema imunológico imaturo ou comprometido e, por isso, mais susceptíveis a infecções.

Considerando a necessidade de formulações magistrais de qualidade apropriadas para pediatria, no presente trabalho procedeu-se à formulação e ao estudo da amiodarona sob a forma de suspensão para administração oral pois, como referido anteriormente, este

fármaco apenas existe comercializado em comprimidos de 200mg e solução para uso parenteral com a concentração de 50mg/ml.

Utilizando equipamento simples foi possível desenvolver uma formulação adequada aos objectivos propostos inicialmente, ou seja, uma formulação líquida para administração oral, física, química e microbiologicamente estável por um período de tempo suficientemente longo, considerando a sua utilização quer a nível hospitalar quer em regime ambulatorio.

O método desenvolvido para preparação das amostras para quantificação da estabilidade química resultou num procedimento simples e aplicável à formulação estudada. Este método permitiu, de uma forma relativamente simples, transformar as amostras, algumas delas bastante complexas, em soluções quantificáveis por HPLC, com pouca ou nenhuma interferência no perfil cromatográfico da AMD. Por sua vez, o método de quantificação da AMD mostrou-se adequado para o fim a que se destinava, tendo sido validado de acordo com as normas vigentes, sempre que aplicáveis.

Os resultados obtidos permitiram tirar conclusões sobre as propriedades da suspensão formulada bem como acerca da sua estabilidade para se poder conhecer a sua viabilidade para uso terapêutico. Tendo em consideração todos os resultados dos estudos de formulação e de estabilidade física, química e microbiológica, estabeleceu-se um prazo de utilização e elaborou-se uma ficha de preparação (Anexo) para a suspensão para uso oral de AMD.

Assim, a suspensão preparada utilizando o pó resultante da pulverização dos comprimidos comercializados e xarope comum tem um prazo de utilização de um mês quando preparadas segundo a técnica descrita, protegida da luz e armazenada no frigorífico, suficiente para permitir a sua utilização no contexto para o qual foi desenvolvida, a utilização a nível hospitalar ou ambulatorio.

No entanto, e porque não foram avaliadas condições usuais decorrentes do manuseamento da mesma para administração das doses – estudo de estabilidade “*in use*” – o prazo de utilização a atribuir ao manipulado deverá ser de 14 dias, acondicionado em frasco âmbar e protegido da luz, e conservado no frigorífico.

A fórmula líquida oral de amiodarona desenvolvida e estudada neste trabalho possui características adequadas para utilização em pediatria, nomeadamente, concentração

apropriada para as doses pediátricas habitualmente prescritas, possibilidade de versatilidade nas doses, facilidade de administração, sabor agradável para favorecer a adesão à terapêutica e simplicidade de componentes para evitar problemas de toxicidade e reacções adversas em populações mais vulneráveis.

A aproximação às condições disponíveis para a preparação de medicamentos a nível hospitalar foi uma preocupação imposta inicialmente dado que se pretendia que qualquer das formulações pudesse ser facilmente preparada na Farmácia Hospitalar. É de preparação simples, exigindo apenas material básico de laboratório, sendo a redispersão do sedimento, antes da administração, obtida por agitação manual.

Os estudos de estabilidade fornecem informações relevantes acerca da qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos manipulados permitindo ao profissional de farmácia a preparação e dispensa de uma fórmula magistral cuja qualidade não só está garantida a nível da eficácia como também cumpre os requisitos de segurança exigidos.

Para complementar os estudos realizados no presente trabalho e aumentar as informações disponíveis sobre a estabilidade e, conseqüentemente, a qualidade dos medicamentos manipulados, sugere-se que futuramente também se possam realizar estudos de estabilidade, simulando as condições de utilização dos medicamentos (*“in use stability tests”*).

Estes têm como objectivo estabelecer um período de tempo durante o qual, um produto acondicionado num recipiente multidose, pode ser usado mantendo a sua qualidade após a abertura do mesmo (EMEA, 2001).

Devem então ser considerados os factores influentes que decorrem do manuseamento do produto por parte do doente, pois em terapêuticas longas as sucessivas aberturas das embalagens podem ser causa de redução do prazo de utilização, designadamente devido a contaminação microbiológica.

Convém ainda referir que, apesar dos estudos de estabilidade poderem assegurar a qualidade, a eficácia e a segurança dos medicamentos não são garantia absoluta destes parâmetros e, por isso, têm que ser aplicadas as boas práticas de fabrico de medicamentos e deve ser feita a monitorização clínica dos doentes devido às questões de biodisponibilidade dos fármacos.

Conclui-se, então, que os medicamentos manipulados continuam a ser necessários e a ter um papel relevante em preencher determinadas lacunas relativas a medicamentos para pediatria, garantindo assim que estes doentes têm acesso a tratamento farmacoterapêutico adequado.

De qualquer modo, estamos ainda longe da situação ideal no que respeita à disponibilidade de medicamentos para pediatria, pelo que a melhoria da terapêutica farmacológica da população pediátrica requer um esforço conjunto de profissionais de saúde, autoridades regulamentares e indústria farmacêutica.

## **BIBLIOGRAFIA**

## BIBLIOGRAFIA

Albuquerque, M. (2007). Formulação em Pediatria: preparação e avaliação de uma forma magistral líquida oral de pirazinamida. *Dissertação de Mestrado em Farmácia Hospitalar*. Lisboa: Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.

Alexander, K. (2003). Formulation and accelerated stability studies for an extemporaneous suspension of amiodarone hydrochloride. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*.

Allen Jr, L. V. (2004). Stability of Extemporaneously Prepared Oral Liquid Formulations. *Secundum Artem* , 14 (1).

Almeida, A. (2005). Formulação magistral para necessidades hospitalares específicas: Pediatria. *Mundo Farmacêutico*, 15, 52-54.

Al-Rimawi, F. (2010). Validation of an HPLC-UV Method for the Determination of Amiodarone Impurities in Tablet Formulations. *Pharmaceutica Analytica Acta* , 1 (105), doi:10.4172/2153-2435.

Amidon , G., Lennernas, H., Shah, V., & Crison, J. (1995). A Theoretical Basis for a Biopharmaceutical Drug Classification: The correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability. *J. Pharm. Res* , 12, pp. 413-420.

*Amiodarone Hydrochloride 5mg/ml Oral Liquid..* Obtido em 10 de Janeiro de 2011 de [http://the-medical-dictionary.com/pacerone\\_article\\_2.htm](http://the-medical-dictionary.com/pacerone_article_2.htm)

Angell, M. (1997). The Ethics of Clinical Research in the Third World. *The New England Journal of Medicine*, Volume 337 (12), 847-849.

Aspey, S. (s.d.). *Strategies for Acetonitrile Supply Issues*. Obtido em 15 de Setembro de 2011, de <http://www.laboratoryequipment.com/article-cc-Acetonitrile-SupplyIssues-Strategies-0909.aspx>.

Avdeef, A. (2007). Solubility of sparingly-soluble ionizable drugs. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59, 568–590.

Barbosa, C. M. (2009). Importância da Preparação de Medicamentos em Farmácia Hospitalar. *Seminário Temático sobre Preparação de medicamentos em meio hospitalar:*



*modelos de boa gestão e impacto da inovação tecnológica* (pp. 1-65). Porto: Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.

Barbosa, C. M. (2009). Manipulação Clínica/Dispensação Clínica de Medicamentos Manipulados. *Boletim do Centro de Informação do Medicamento incluído na Revista da Ordem dos Farmacêuticos*, N.º. 88.

Barbosa, C. M. (2006). Os medicamentos manipulados em Portugal. *Revista ANFARMAG*, 59, 42-46.

Barbosa, C., & Pinto, S. (2001). Estudo Comparativo de Formulários Galénicos. *Farmácia Portuguesa*.

Barbosa, C., & Pinto, S. (2001). Medicamentos manipulados: Ponto da situação. *Farmácia Portuguesa*, 131, 46-52.

Barbosa, C., & Pinto, S. (2000). Medicamentos manipulados: Que perspectivas? *Farmácia Portuguesa*, 123, 54-60.

Bauersfeld, U., Gow, R., Hamilton, R., & Izukawa, T. (1995). Treatment of atrial ectopic tachycardia in infants <6 months old. *Am Heart J*, 129, 1145-8.

Bay, M., Saint-Laurent, C., & Dupuis, A. (2011). Les préparations buvables en pédiatrie. *Actualités pharmaceutiques hospitalières*, 26, 20-24.

Benjamin Jr, D. K., Smith, P. B., Sun, J. M., Murphy, M. D., Avant, D., Mathis, L., et al. (2009). Pediatric Drug Trials: Safety and Transparency. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 163 (12), 1080–1086.

Berg, S. L. (2007). Ethical Challenges in Cancer Research in Children. *The Oncologist*, 12, 1336 –1343.

Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA). (2005). *Pediatric Formulation Initiative (PFI) Working Meeting*. Bethesda, MD.

Bouayad, S. (2003). The need for paediatric clinical trials: the current position. *European Journal of Hospital Pharmacy*, 9 (4), 20-21.

Bouligand, Y., Boury, F., Devoisselle, J.-M., Foryune, R., Gautier, J.-C., Girard, D., et al. (1998). Liquid Crystals and Colloids in Water-Amiodarone Systems. *Lamgmuir*, 14, 542-546.

Breitkreutz, J. (2008). European Perspectives on Pediatric Formulations. *Clinical Therapeutics*, Volume 30 (Number 11), 2146-2154.

British Pharmacopoeia Comission, (2008). *British Pharmacopoeia 2009*. Londres: The Stationery Office.

Bucknall, C., Keeton, B., Curry, P., Tynan, M., Sutherland, G., & Holt, D. (1986). Intravenous and oral amiodarone for arrhythmias in children. *Br Heart J*, 56, 278-84.

Campos, M. (2004). Efeitos da Amiodarona na Tiróide: Aspectos Actuais. *Acta Méd Port*, 17, 241-246.

Capucci, A., Villani, G. Q., Aschieri, D., Rosi, A., & Piepoli, M. F. (2000). Oral amiodarone increases the efficacy of direct-current cardioversion in restoration of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation. *European Heart Journal*, 21, 66-73.

Committee on Drugs of the American Academy of Pediatrics. (2002). Uses of Drugs Not Described in the Package Insert (Off-Label Uses). *Pediatrics*, 110 (1), 181-183.

Conceição, A. I. (2009). Manipulados Utilizados em Pediatria. *Monografia para a obtenção do grau de Licenciatura*. Porto: Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa.

Costa, P. Q., Lima, J. E., & Coelho, H. L. (2009). Prescrição e preparo de medicamentos sem formulação adequada para crianças: um estudo de base hospitalar. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 45 (N.1), 57-66.

Costa, P. Q., Rey, L. C., & Coelho, H. L. (2009). Lack of drug preparations for use in children in Brazil. *Jornal de Pediatria*, Vol. 85 (Nº 3), 229-238.

Coté, C. J., Kauffmann, R. E., Troendle, G. J., & Lambert, G. H. (1996). Is the "Therapeutic Orphan" About to Be Adopted? *Pediatrics*, 98, 118-123.

CPMP/ICH/2711/99. (1999). *Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population*. London: European Medicines Agency.

CPMP/ICH/2736/99. (1999). *Note for Guidance on Stability Testing: Stability Testing of New Drug Substances and Products*. London: European Medicines Agency.

CPMP/ICH/279/95. (1995). *Note for Guidance on the Photostability Testing of New Active Substances and Medicinal Products*. London: European Medicines Agency.

CPMP/ICH/280/95. (1995). *Note for Guidance on Stability Testing: Requirements for New Dosage Forms*. London: European Medicines Agency.

CPMP/ICH/381/95. (1995). *Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology*. London: European Medicines Agency.

CPMP/ICH/420/02. (2003). *Note for Guidance on Evaluation of Stability Data*. London: European Medicines Agency.

Crama, Anna; Breitreutz, Jörg; Desset-Brèth, Sabine on behalf of the European Paediatric Formulation Initiative (EuPFI). (2009). Challenges of developing palatable oral paediatric formulations. *International Journal of Pharmaceutics*, 365, 1–3.

Decreto-Lei n.º 209/94, de 6 de Agosto: Classificação de medicamentos quanto à dispensa ao público. (6 de Agosto de 1994). *Diário da República n.º 181, 1ª Série A*.

Decreto-Lei n.º 59/2006 de 26 de Dezembro. (2006). *Diário da República*.

Decreto-Lei n.º 90/2004, de 20 de Abril. (2004). *Diário da República - I Série - A*.

Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril. (2004). *Diário da República 2ª Série*.

Deliberação n.º 1491/2004, de 7 de Dezembro. (2004). *Diário da República n.º 302, 2ª série*.

Deliberação n.º 1497/2004, de 7 de Dezembro. (2004). *Diário da República n.º 302, 2ª Série*.

Deliberação n.º 1500/2004, 7 de Dezembro. (2004). *Diário da República n.º 303, 2ª série, n.º 303*.

Di Pietra, A., Cavrini, V., Gatti, R., & Raggi, M. Determination of Amiodarone in Pharmaceutical Formulations by Derivate UV Spectrophotometry and High-Performance Liquid Chromatography (HPLC). *Pharmaceutical Research*, 5 (11), 709-712.

Dick, M. I., & Scott, W. A. (1986). Amiodarone in Paediatric Patients. *Clinical Progress in Electrophysiology and Pacing*, Vol 4 (No.6), 522-527.

Directiva 1902/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho Europeu de 20 de Dezembro de 2006. (2006).

Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de Novembro de 2001. (2001).

Directiva 92/26/CEE do Conselho Europeu, de 31 de Março de 1992. (1992).

Directiva CPMP/463/00 da Comissão Europeia. (2003).

Dodo, H., Gow, R., & Freedom, R. (1995). Chaotic atrial rhythm in children. *American Heart Journal*, Volume 129 (Number 5), 990-995.

*Drug Information Online: Amiodarone*. (2012). Obtido a 21 de Janeiro de 2012 de <http://www.drugs.com/pro/amiodarone.html>.

Duarte, D. (2008). Desenvolvimento de medicamentos em pediatria - Aprender com dez anos de regulamentação pediátrica nos EUA. *Revista Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde*, 5 (1), 11-23.

Dunne, J., Rodriguez, W. J., Murph, M. D., Beasley, B. N., Burckart, G. J., Filie, J. D., et al. (2011). Extrapolation of Adult Data and Other Data in Pediatric Drug-Development Programs. *Pediatrics*, 1242-249.

Ebert, U. (2003). Characteristics of pharmacokinetics and pharmacodynamics in children. *Annual Meeting of the Association for Applied Human Pharmacology*.

Elias, G. P., & Mariano, R. C. (2004). Estudo Comparativo de Fórmulas Disponíveis para o Cálculo de Doses Medicamentosas Infantis. *JBP – Rev Ibero-am Odontopediatr Odontol Bebê*, 7 (38), 347-53.

Ellinghuysen, J., & Carlson, G. Preparation of Oral Suspensions and Syrups: Basic Concepts. *Secundum Artem*, 2 (1).

Emami, J. (2010). Comparative in vitro and in vivo evaluation of three tablet formulations of amiodarone in healthy subjects. *DARU*, Vol. 18, No. 3, pp. 193-199.

EMEA/CHMP/167068/2004. (2004). Note for Guidance on Pharmaceutical Development. London, European Medicines Agency.

EMEA/CHMP/PEG/194810/2005. (2005). *Reflection Paper: Formulations of Choice for the Paediatric Population*. London: European Medicines Agency.

European Pharmacopoeia Commission. (2004). *European Pharmacopoeia 5.0* (5th Edition ed.). Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines of the Council of Europe.

*Farmacopeia Portuguesa VIII*. (2005). Lisboa: Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento.

Ferreira, L. d., Ibiapina, C. d., Fagundes, E. D., & Machado, M. G. (2011). Medicamentos Off-Label e Não Licenciados na Pediatria: Uma Revisão da Literatura. *Revista Eletrônica de Farmácia*, Vol VIII (3), 114-126.

Flick, E. W. (1998). *Industrial Solvents Handbook*. New Jersey, USA: Noyes Data Corporation.

Florey, K. (1991). Analytical Profiles of Drug Substances. *New York: Academic Press, Inc.*, 20, 1-88.

Fogoros, R. N. (2004). <http://heartdisease.about.com/library/weekly/mcurrent.htm>. Obtido em 03 de Novembro de 2011, de <http://heartdisease.about.com>

Fonseca, H., & Duarte, D. (2008). Melhores medicamentos em Pediatria. *Acta Pediátrica Portuguesa*, 39 (1), 17-22.

Galicia-Esquivel, M., Velázquez-Arment, Y., & Nava-Ocampo, A. A. (2004). Experience of a Mexican paediatric hospital preparing oral extemporaneous formulations. *Paediatric and Perinatal Drug Therapy*, 6 (1), 24-28.

Giacoaia, G. P., Taylor-Zapata, P., & Mattison, D. (2008). Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Pediatric Formulation Initiative: Selected Reports from Working Groups. *Clinical Therapeutics*, Volume 30 (Number 11 ), 2097-2101.

Giacioia, G. R., & Mattison, D. R. (2005). Newborns and Drug Studies: The NICHD/FDA Newborn Drug Development Initiative. *Clinical Therapeutics, Volume 27* (Number 6), 796-813.

Gill, D., & Kurz, R. (September de 2003). Practical and Ethical Issues in Pediatric Clinical Trials. *Applied Clinical Trials*, 41-44.

Glass, B., & Haywood, A. (2006). Stability considerations in liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products. *J Pharm Sci*, 9 (3), 398-426.

*Handbook of Pharmaceutical Excipients*. (2009). Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association.

Haywood, A., & Glass, B. (2007). Managing Extemporaneous Oral Liquids in Practice. *Journal of Pharmacy Practice and Research, Volume 37* (No. 2), 131-133.

Ho, C., & Chen, G.-L. (1996). Stability-Indicating High-Performance Liquid Chromatography Assay Methods for Drug in Pharmaceutical Dosage Forms: Part I. *Journal of Food and Drug Analysis*, 4 (4), 271-292.

Hogue, C., & Hyder, M. (2000). Atrial Fibrillation After Cardiac Operation: Risks, Mechanisms, and Treatment. *Annals of Thoracic Surgeons*, 69, 300–6.

Howrie, D. L., & Schmitt, C. G. (s.d.). Clinical Pharmacokinetics: Applications in Pediatric Practice. 17-32.

Infarmed. (2005). *Medicamentos Manipulados*. Lisboa: Infarmed - Instituto Nacional da Farmácia.

Ito, S. (2000). Drug Therapy for Breast-Feeding Women. *The New England Journal of Medicine*, 118-126.

Jaiswal, V., Shep, D., Shah, A., Nimkar, A., & Shah, R. (2010). Comparative bioavailability study with two amiodarone tablet formulations in healthy subjects. *Int. J. Res. Pharm. Sci, Vol1* (Issue 4), 481-485.

Jandreski, M. A., & Vanderslice, W. E. (1993). Clinical Measurement of Serum Amiodarone and Desethylamiodarone by Using Solid-Phase Extraction Followed by

HPLC with a High-Carbon Reversed-Phase Column. *Clinical Chemistry*, Vol.39 (No. 3), 496-500.

Jew, R. (2010). *Extemporaneous Formulations for Pediatric, Geriatric, and Special Needs Patients 2nd Edition*. Bethesda, USA: American Society of Health-System Pharmacists, Inc.

Jun, A. S., & Brocks, D. R. (2001). High-performance liquid chromatographic assay of amiodarone in rat plasma. *J Pharm Pharmaceut Sci*, 4 (3), 263-268.

Kelly, R. A., & Antman, E. M. (1998). Pharmacological Therapy of Cardiac Arrhythmias. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 6, 211-238.

Khan, M. A., Kumar, S., Jayachandran, J., Vartak, S. V., Bhartiya, A., & Sinha, S. (2005). Validation of a Stability Indicating LC Method for Amiodarone HCL and Related Substances. *Chromatographia*, 61, 599-607.

Klassen, T., Hartling, L., Craig, J., & Offringa, M. Children Are Not Just Small Adults: The Urgent Need for High-Quality Trial Evidence in Children. *PLoS Medicine*, Volume 5 (Issue 8), 1180-1182.

Kuga, K., Yamaguchi, I., & Sugishita, Y. (1999). Effect of intravenous amiodarone on electrophysiologic variables and on the modes of termination of atrioventricular reciprocating tachycardia in Wolff-Parkinson-White syndrome. *Jpn Circ J*, 63, 189-195.

Kuhn, J. e. (2010). Evaluation of the Rapid Detection Method of Amiodarone by LC/MS/MS. *J. Pharm. Biomed. Analysis*, 51, 201-216.

Labesfal - Laboratórios Almiro, S. (2004). Resumo das Características Medicamentosas Amiodarona 200mg comprimidos. Santiago de Besteiros

Lachman, L., Deluca, P., & Akers, M. (1972). Kinetic principles and stability testing. In L. Lachman, H. Lieberman, & J. Kanig, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (pp. 671-673). Philadelphia: Lea & Febiger.

LEF - Laboratório de Estudos Farmacêuticos. (2007). Suspensão Oral de Cloridrato de Amiodarona. In *Formulário Galénico Nacional Português*.

LEF. (2007). *Formulário Galénico Português*. Lisboa: Associação Nacional das Farmácias .

Li, P., & Zhao, L. (2007). Developing early formulations: Practice and perspective. *International Journal of Pharmaceutics*, 341, 1–19.

Lindemalm, E., Bergman, U., Lindemalm, S., & Böttiger, Y. (2007). Drug related problems and off-label drug treatment in children as seen at a drug information centre. *Eur J Pediatr*, 166, 527–532.

Lomenick, J., Jackson, W., & Backeljauw, P. (2004). Amiodarone-Induced Neonatal Hypothyroidism: A Unique Form of Transient Early-Onset Hypothyroidism. *Journal of Perinatology*, 24, 397–399.

Maia, R., Luís, C., Moura, M., & Ribeiro, R. (2011). Uso (ou abuso) de fármacos na idade pediátrica. *Acta Pediátrica Portuguesa*, 42 (4), 144-8.

Maldonado, S., & Schaufelberger, D. (2011). Pediatric Formulations. *American Pharmaceutical Review*, Volume 14 (Issue 6), 86-91.

Mallu, U. R., Reddy, R. H., Bobbarala, V., & Penumajji, S. (2010). Method development of stability indicating HPLC method for the determination of Amiodarone Hydrochloride in pharmaceutical dosage form. *Drug Invention Today*, 2 (2), 160-162.

Manada, R., Pina, M. E., & Veiga, F. (2002). A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, vol. 38 (n. 4), 375-39.

Manzi, S. F., & Shannon, M. (2005). Drug Interactions—A Review. *Clinical Paediatric Emergency Medicine*, 95-102.

*Martindale: The Complete Drug Reference*. (2010).

Marto, J., Salgado, A., & Almeida, A. (2011). Formas Sólidas Alternativas para Administração Oral em Pediatria. *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*, 3 (3), 154-164.

McComb, J. M. (1993). Safety of antiarrhythmic drugs in children. *Br Heart Jr*, 70, 13-14.



- McKee, M. R. (2003). Amiodarone - an "old" drug with new recommendations. *Current Opinion in Pediatrics*, 15, 193-199.
- Melo, N., Jaraquemada, T., & Gonçalves, A. (2005). Toxicidade da Amiodarona. *Arquivos de Medicina*, Vol. 19 (Nº 5/6), 199-202.
- Mennella, J. A., & Beauchamp, G. K. (2008). Optimizing Oral Medications for Children. *Clinical Therapeutics*, Volume 30 (Number 11), 2120-2132.
- Miller, V. A., Reynolds, W. W., & Nelson, R. M. (2008). Parent-Child Roles in Decision Making About Medical Research. *Ethics & Behavior*, 18 (2-3), 161-181.
- Milne, J. C.-P., & Bruss, J. B. (2008). The Economics of Pediatric Formulation Development for Off-Patent Drugs. *Clinical Therapeutics*, Volume 30 (Number 11), 2133-2145.
- Modi, N. (1998). Ethical and legal issues in neonatal research. *Semin Neonatol*, 3, 303-314.
- Mulberg, A. E., Silber, S. A., & Van den Anker, J. N. (2009). *Pediatric Drug Development Concepts and Applications*. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.
- Nahata, M. C. (1999). Lack of Pediatric Drug Formulations. *Pediatrics*, 104 (3), 607-609.
- Nahata, M. C., & Allen Jr, L. V. (2008). Extemporaneous Drug Formulations. *Clinical Therapeutics*, Volume 30 (Number 11 ), 2112-2119.
- Nahata, M. (1997). Stability of amiodarone in an oral suspension stored under refrigeration and at room temperature. *Annals of Pharmacotherapy*, 31, 851-852.
- Nahata, M., Morosco, R., & Hipple, T. (1999). Stability of amiodarone in extemporaneous oral suspensions prepared from commercially available vehicles. *J Ped Pharm Pract*, 4, 186-189.
- Newborn Services Drug Protocol-Amiodarone Hydrochloride*. (2010). Obtido a 27 de Setembro de 2012 de <http://www.adhb.govt.nz/newborn/drugprotocols/Amiodarone>.
- Nogueira, A. (1995). Alguns problemas da posologia em pediatria. *Publicações Farmácia Portuguesa*.

- Nunn, A. J. (2003). Making medicines that children can take. *Arc Dis Child*, 88, 369-371.
- Okechukwu, R. C., & Aghomo, O. E. (2009). Prescription pattern of unlicensed and off-label medicines for children aged 0 - 5 years in a tertiary hospital and a primary health care centre in Nigeria. *SAJBL*, Vol. 2 (No. 2), 62-66.
- Orkoula, M., Kontoyannis, C., Markopoulou, C., & Koundourellis, J. (2007). Validation of a direct non-destructive quantitative analysis of amiodarone hydrochloride in Angoron® formulations using FT-Raman spectroscopy. *Talanta*, 73, 258-261.
- Ou, C.-N., Rognerud, C. L., Duong, L. T., & Frawley, V. L. (1990). Liquid-Chromatographic Determination of Amiodarone and N-Desethylamiodarone in Serum. *Clinical Chemistry*, 36 (3), 532-534.
- OZBAKIS-DENGIZ, G., & BAKIRCI, A. (2009). Anticonvulsant and hypnotic effects of amiodarone. *Journal of Zhejiang University Science B*, 10 (4), 317-322.
- Patel, C., Yan, G.-X., & Kowey, P. R. (2009). Dronedarone. *Circulation*, 120, 636-644.
- Patel, V. P., Desai, T. R., Chavd, B. G., & Katira, R. M. (2011). Extemporaneous Dosage Form for Oral Liquids. *Pharmacophore*, Vol. 2 (2), 86-103.
- Paula, C., Souza, M., Miguel, M., & Miguel, O. (2011). Uso off label de medicamentos em crianças e adolescentes. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 32 (2), 217-223.
- Pavan, R., de Jesus, A., & Maciel, L. (2004). A Amiodarona e a Tireóide. *Arq Bras Endocrinol Metab*, vol 48 (nº 1), 176-182.
- Petrarulo, M., Pellegrino, S., & Mentasti, E. (1988). Liquid-solid extraction and HPLC determination of amiodarone metabolites in biological fluids. *Chromatographia*, 25 (7), 593-597.
- Piepoli, M., Capucci, A., Villan, G., Aschieri, D., & Rosi, A. (2000). Oral amiodarone increases the efficacy of direct-current cardioversion in restoration of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation. *European Heart Journal*, 21, 66-73.
- Pifferi, G., & Restani, P. (2003). The safety of pharmaceutical excipients. *Il Farmaco*, 58, 541-550.

Pinto, S., & Barbosa, C. M. (2008). Medicamentos Manipulados em Pediatria: Estado Actual e Perspectivas Futuras. *Arquivos de Medicina*, 22 (2/3), 75-84.

Plomp, T. A. (1991). Analytical Profile of Amiodarone. In P. TA, *Analytical Profiles of Drug Substances* (Vol. 20). Utrecht, The Netherlands: Academic Press, Inc.

Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho. (2004). *Diário da República n.124, 1ª Série B*.

Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho. (2004). *Diário da República*

Prista, L., Alves, A., & Morgado, R. (1995). *Tecnologia Farmacêutica* (5ª Edição ed.). Lisboa: Fundação Caloudste Gulbenkian.

Pullman, D., & Wang, X. (2001). Adaptive Designs, Informed Consent, and the Ethics of Research. *Controlled Clinical Trials*, 22, 203–210.

Rahman, N., Khan, N., & Azmi, S. (2004). Validated spectrophotometric methods for the determination of amiodarone hydrochloride in commercial dosage forms using p-chloranilic acid and 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone. *Analytical sciences the international journal of the Japan Society for Analytical Chemistry*, 20 (8), 1231-1235.

Rajendran SD, R. Y. (2006). Simultaneous estimation of amiodarone and desethylamiodarone in human plasma by high-performance liquid chromatographic method. *Indian J Pharm Sci*, 68, 715-8.

Ravens, U. (2010). Novel pharmacological approaches for antiarrhythmic therapy. *Naunyn-Schmied Arch Pharmacol*, 381, 187–193.

Regulamento (CE) n.o 1901/2006 do Parlamento Europeu. (2006).

Regulamento (CE) N.O 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho. (2006).

Roberts, M., Ernest, T. B., Elder, D. P., Martini, L. G., & Ford, J. L. (2007). Developing paediatric medicines: identifying the needs and recognizing the challenges. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 59, 1043–1055.

Roberts, R., Rodriguez, W., Murphy, D., & Crescenzi, T. (2003). Pediatric Drug Labeling: Improving the Safety and Efficacy of Pediatric Therapies. *Journal of American Medical Association*, Vol 290 (No. 7), 905-911.

Robertson, A. F. (2003). Reflections on Errors in Neonatology III. The “Experienced” Years, 1970 to 2000. *Journal of Perinatology*, 23, 240–249.

Roden, D. M. (1999). Mechanisms Underlying Variability in Response to Drug Therapy: Implications for Amiodarone Use. *Am J Cardiol*, 84, 29–36.

Rodrigues, V., Salgado, A., Silva, A., Duarte, A., & Gouveia, L. (2007). Desenvolvimento de uma Formulação Líquida Oral de Tacrolimus. *Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa*. Lisboa.

Roque, M. d. (2008). Desenvolvimento de Formulações Líquidas Orais de Sildenafil para Administração em Pediatria. *Dissertação de Mestrado em Tecnologias do Medicamento*. Coimbra: Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Rosa, M. L., Albuquerque, M. I., & Oliveira, M. F. (2006). Medicamentos e pediatria. *Boletim do Centro de Informação do Medicamento da Revista da Ordem dos Farmacêuticos*, 73-74.

Rosenbaum, M., Chiale, P., Haedo, A., Lazzari, J., & Elizari, M. (1983). Ten years of experience with amiodarone. *American Heart Journal*, Volume 106 (Issue 4, Part 2), 957-964.

Rosenbaum, M., Chiale, P., Halpern, M., Nau, G., Przybylski, J., Levi, R., et al. (1976). Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent. *American Journal of Cardiology*, Volume 38 (Issue 7), 934-944.

Ross, L. F., Loup, A., Nelson, R. M., Botkin, J. R., Kost, R., Smith Jr, G. R., et al. (2010). Human Subjects Protections in Community-Engaged Research: A Research Ethics Framework. *J Empir Res Hum Res Ethic*, 5 (1), 5–17.

Rull, G. (2009). <http://www.patient.co.uk/printer.asp?doc=40025087>. Obtido em 27 de Julho de 2010, de <http://www.patient.co.uk>

Salgado A, R. M. (2003). Estabilidade do cloridrato de ranitidina em formulação magistral líquida para uso pediátrico obtida a partir de comprimidos. *Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares - Boletim Informativ*, 74, 7-10.

Salgado, A. C., Rosa, M. L., Duarte, M. A., & Almeida, A. J. (2005). Stability of spironolactone in an extemporaneously prepared aqueous suspension: the importance of

microbiological quality of compounded paediatric formulations. *The European Journal of Hospital Pharmacy Science, Volume 11 Issue 3*, pp. 68-73.

Salgado, A., Rosa, M., & Almeida, A. (2002). Estabilidade do captopril em formulação magistral líquida para uso pediátrico obtida a partir de comprimidos. *Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares - Boletim Informativo*, 52, 2-4.

Salunkea, S., Hempenstallb, J., Rogerd, B., Kendall, R., Mroze, C., Nunnf, T., et al. (2011). European Paediatric Formulation Initiative's (EuPFI) 2nd conference commentary—Formulating better medicines for children. *International Journal of Pharmaceutics*, 419, 235–239.

Sanofi-Aventis - Produtos Farmacêuticos, S. (2002). Resumo das Características do Medicamento Cordarone. Porto Salvo.

Santiago, J., Mazzei de Dávila, C., Davila, D., Donis, J., & Villaroel, V. (2010). Terapia de Resgate com Amiodarona em Crianças com Grave Disfunção Ventricular Esquerda Causada por Veneno de Escorpião. *Arq Bras Cardiol*, 94 (1), 18-24.

Santos, D., & Coelho, H. (2004). Reações adversas a medicamentos em pediatria: uma revisão sistemática de estudos prospectivos. *Revista Brasileira Saúde Materno Infantil*, 4 (4), 341-349.

Santos, S., Sá, A., Saião, A., & Pecorelli, C. (2005). Estabilidade do ácido fólico em suspensão oral extemporânea. *Revista Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde*, 3 (2), 223-232.

Schwenzer, K. (2008). Protecting Vulnerable Subjects in Clinical Research: Children, Pregnant Women, Prisoners, and Employees. *Respiratory Care*, 53 (10), 1342–1349.

Sean C. Sweetman, e. (2010). *Martindale: The Complete Drug Reference*. London: Pharmaceutical Press.

Sharav, V. H. (2003). Children in Clinical Research: A Conflict of Moral Values. *The American Journal of Bioethics*, 3 (1).

Shayeganpour, A., Somayaji, V., & Brocks, D. (2007). A liquid chromatography-mass spectrometry assay method for simultaneous determination of amiodarone and desethylamiodarone in rat specimens. *Biomedical Chromatography*, 21, 284-290.

- Shipe, J. R. (1984). Liquid-Chromatographic Determination of Amiodarone and its Desethyl Metabolite in Plasma. *Clinical Chemistry*, 30 (7), 1259.
- Siddoway, L. A. (2003). Amiodarone: Guidelines for Use and Monitoring. *American Family Physician*, Volume 68 ( Number 11), 2189-2196.
- Silva, A. C., Oliveira, C. V., Cavalheiro, M. V., & Miranda, M. d. (2010). Desafios para a rede nacional de laboratórios de vigilância sanitária: o caso dos medicamentos manipulados. *Ciência & Saúde Coletiva*, 15 (Supl. 3), 3371-3380.
- Silva, A. V., Fonseca, S. G., Arrais, P. S., & Francelino, E. V. (2008). Presença de excipientes com potencial para indução de reações adversas em medicamentos comercializados no Brasil. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 44 (No.3), 397-405.
- Singh, B. N., & Vaughan Williams, E. M. (1970). The effect of amiodarone, a new anti-anginal drug on cardiac muscle. *British Journal of Pharmacology* (39), 657-667.
- Singh, B., Singh, S., Reda, D., Tang, C., Lopez, B., Harris, C., et al. (2005). Amiodarone versus Sotalol for Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 352 (18), 1861-72.
- Smith, P. B., Li, J. S., Murphy, M. D., Califf, R. M., & Benjamin Jr, D. K. (2008). Safety of Placebo Controls in Pediatric Hypertension Trials. *Hypertension*, 51 (4), 829-833.
- Sohi, H., Sultana, Y., & Khar, R. K. (2004). Taste Masking Technologies in Oral Pharmaceuticals: Recent Developments and Approaches. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, Vol. 30 (No. 5), 29-448.
- Standing, J. F., & Tuleu, C. (2005). Paediatric formulations—Getting to the heart of the problem. *International Journal of Pharmaceutics*, 300, 56–66.
- Strickley, R. G. (2004). Solubilizing Excipients in Oral and Injectable Formulations. *Pharmaceutical Research* , Vol. 21 (No. 2), 201-230.
- Strickley, R., Iwata, Q., Wu, S., & Dahl, T. (2008). Pediatric Drugs—A Review of Commercially Available Oral Formulations. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 97 (N.5), 1731-1774.

Tauer, C. A. (2005). Testing Drugs in Pediatric Populations: The FDA Mandate. *Accountability in Research: Policies and Quality Assurance*, 12 (3), 37-58.

Teixeira de Barros, C., & Almeida, A. (2008). Extemporaneous Formulations of Oral Paediatric Medicines in Portuguese Hospitals. *European Journal of Hospital Pharmacy*, 14 (3), 26-32.

Thorat, C., Xu, K., Freeman, S. N., Bonnel, R. A., Joseph, F., Philips, I., et al. (2012). What the Orphan Drug Act Has Done Lately for Children With Rare Diseases: A 10-Year Analysis. *Pediatrics*, 129 (3), 516-521.

Tisdale, J. E., Wroblewski, H. A., Wall, D. S., Rieger, K. M., Hammoud, Z. T., Young, J. V., et al. (2009). A Randomized Trial Evaluating Amiodarone for Prevention of Atrial Fibrillation After Pulmonary Resection. *The Annals of Thoracic Surgery*, 88, 886-895.

Tisdale, J., Wroblewski, H., & Kesler, K. (2010). Prophylaxis of Atrial Fibrillation After Noncardiac Thoracic Surgery. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Volume 22 (Number 4), 310-320.

Trumbore, M., Chester, D. W., Moring, J., Rhodes, D., & Herbette, L. G. (1988). Structure and Location of Amiodarone in a Membrane Bilayer as Determined by Molecular Mechanics and Quantitative X-Ray Diffraction. *Biophysical Journal*, Volume 54, 535-543.

Vale, M. (2010). Ensaios Clínicos em Crianças. *I Jornadas da Comissão Ética para a Investigação Clínica*, (pp. 83-93).

Videira, M. A. (2012). A investigação científica e o respeito da dignidade humana na realização dos ensaios clínicos. *Boletim da Ordem dos Advogados*, 87, 40-42.

Weir, S. J., & Ueda, C. T. (1986). Amiodarone Pharmacokinetics I. Acute Dose-Dependent Disposition Studies in Rats. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, Vol 14 (N.6), 601-613.

Wilson, D. G., McArtney, R., Newcombe, R., McArtney, R. J., Gracie, J., Kirk, C. R., et al. (1998). Medication errors in paediatric practice: insights from a continuous quality improvement approach. *Eur J Pediatr*, 157, 769-774.

Woods, D. J. (s.d.). Extemporaneous formulations of Oral Liquids - A Guide.

Wrobel, P., Dehlinger-Kremer, M., & Klingmann, I. (2011). Ethical Challenges in Clinical Research at Both End of Life. *Drug Information Journal*, Vol 45, 89–105.

Yeung, V. (2005). Clinical trials in Children. *Paediatric Drug Handling*, 85-119.



## **ANEXOS**

Identificação dos  
Serviços  
Farmacêuticos

## Ficha de Preparação

### Suspensão oral de Amiodarona 5mg/ml

Teor em substância activa: 100 ml de suspensão contém 500 mg de amiodarona

Forma farmacêutica: Suspensão oral

Data de preparação: \_\_\_\_\_

Número de lote: \_\_\_\_\_

Quantidade a preparar: \_\_\_\_\_

Matérias-primas	N.º de lote	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100 ml	Quantidade calculada	Quantidade Pesada	Rubrica do Operador e data	Rubrica do Supervisor e data
Amiodarona 200 mg comprimidos				2,5 cp				
Tween® 80				0,5 ml				
Xarope comum				Qbp 100ml				

#### Material

- Balança de precisão
- Vidro de relógio
- Almofariz de porcelana
- Proveta rolhada

#### Preparação

Rubrica do  
Operador

1. Verifique o estado de limpeza do material a utilizar;	
2. Pese o número de comprimidos necessários para a preparação de um lote;	
3. Transfira para um almofariz e reduza os comprimidos a pó por pulverização/contusão;	
4. Tamise (tamis n.º 250) o pó obtido e coloque de novo em almofariz;	
5. Adicione o agente molhante Tween® 80 para molhar o pó;	
6. Homogeneíze em almofariz;	
7. Adicione uma parte de xarope comum e homogeneíze;	
8. Transfira o líquido para o frasco de acondicionamento final;	
9. Repita os passos até que se atinja o volume final do lote;	
10. Agite até que o líquido apresente aspecto homogéneo;	
11. Rolhe o frasco;	
12. Rotule;	
13. Lave o material utilizado;	
14. Seque o material.	

Rúbrica do Director Técnico	Data

*Embalagem*

Embale em frasco de vidro âmbar

Capacidade do recipiente: \_\_\_\_\_

Material de embalagem	N.º de lote	Origem

Operador: \_\_\_\_\_

*Condições de conservação*

Conservar ao abrigo da luz e no frigorífico

Operador: \_\_\_\_\_

*Prazo de utilização*

14 dias após preparação

Operador: \_\_\_\_\_

*Rotulagem*

1. Proceda à elaboração do rótulo de acordo com o modelo descrito em seguida.
2. Anexe a esta ficha de preparação uma cópia, rubricada e datada, do rótulo da embalagem.

**Modelo do Rótulo**

<i>(Identificação dos Serviços Farmacêuticos)</i>	<i>(Identificação do Médico prescritor)</i>
<i>(endereço e telefone)</i>	<i>(Identificador do Doente)</i>
Amiodarona 200 mg comprimidos	(...)
Tween 80	0,5 ml
Xarope comum	qbp (...) ml
<i>(Quantidade dispensada)</i>	<i>(Data de preparação)</i>
<i>(Posologia)</i>	<i>(Prazo de utilização)</i>
Esta suspensão destina-se a	<i>(N.º de lote)</i>
administração por via oral.	Conservar ao abrigo da luz
<b>Contém lactose e sacarose</b>	e no frigorífico
Agite bem antes de usar	<b>Manter fora do alcance das crianças</b>

Operador: \_\_\_\_\_

Rúbrica do Director Técnico	Data

*Verificação*

Ensaio	Especificação	Resultado		Rubrica do Operador
		Conforme	Não Conforme	
1. Características Organolépticas				
1.1 Aspecto				
Verifique conformidade com as especificações	Líquido opaco, com aspecto homogéneo			
1.2 Cor				
Verifique conformidade com as especificações	Líquido de cor branca			
1.3 Odor				
Verifique conformidade com as especificações	Líquido inodoro			
2.pH				
Com a ajuda de uma vareta de vidro, coloque uma gota de suspensão sobre uma tira de papel indicador universal.				
Compare a coloração obtida com o padrão.				
Caso disponha de um aparelho de medição de pH, imerja o eléctrodo na suspensão e registe a leitura.	Leitura: _____			

Aprovado

Rejeitado

Supervisor: \_\_\_\_\_ Data: \_\_/\_\_/\_\_

*Nome e endereço do doente**Nome e contacto do médico prescriptor**Anotações*

Rúbrica do Director Técnico	Data
<input type="text"/>	<input type="text"/>