

UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
ESCOLA DE FARMÁCIA

MARIANA DE ALPOIM E ARAÚJO

Abordagem biofarmacêutica das suspensões orais pediátricas

Ouro Preto, MG

2022

MARIANA DE ALPOIM E ARAÚJO

Abordagem biofarmacêutica das suspensões orais pediátricas

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito obrigatório para obtenção do grau de bacharel em Farmácia pela Universidade Federal de Ouro Preto - MG.

Orientadora: Prof.^a. Dr.^a Flávia D. M. Marinho

OURO PRETO - MG

2022

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

A663a Araujo, Mariana de Alpoim e.
Abordagem biofarmacêutica das suspensões orais pediátricas.
[manuscrito] / Mariana de Alpoim e Araujo. - 2022.
81 f.: il.: gráf., tab..

Orientadora: Profa. Dra. Flávia Dias Marques-Marinho.
Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola
de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Administração oral de medicamentos-Crianças. 2. Biofarmácia. 3.
Pediatria. I. Marques-Marinho, Flávia Dias. II. Universidade Federal de
Ouro Preto. III. Título.

CDU 615.03

Bibliotecário(a) Responsável: Angela Maria Raimundo - SIAPE: 1.644.803



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
ESCOLA DE FARMÁCIA
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA



FOLHA DE APROVAÇÃO

Mariana de Alpoim e Araújo

Abordagem biofarmacêutica das suspensões orais pediátricas

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Farmácia

Aprovada em 14 de janeiro de 2022

Membros da banca

Doutora - Flávia Dias Marques Marinho - Orientadora (Universidade Federal de Ouro Preto)
Doutora - Jacqueline de Souza - (Universidade Federal de Ouro Preto)
Doutor - André Luís Morais Ruela - (Universidade Federal de Ouro Preto)

Flávia Dias Marques Marinho, orientadora do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 19/01/2022



Documento assinado eletronicamente por **Flávia Dias Marques Marinho, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 19/01/2022, às 17:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0270150** e o código CRC **9C274B2F**.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por ter me guiado até aqui e por ter me permitido finalizar mais um ciclo.

Aos meus pais, que nunca mediram esforços para me ver feliz e realizada. Vocês são minha base, minha força e meu porto seguro. Muito obrigada! Tudo que sou hoje, devo a vocês!

Aos meus irmãos, pelo apoio peculiar, mas sempre me incentivando a ser uma pessoa melhor e ir atrás do conhecimento.

Ao Pedro, pelo companheirismo e apoio. Obrigada por enxugar minhas lágrimas quando precisei.

À República Querubim, por ser minha segunda família. Compartilhar minha vida com vocês a tornou mais divertida.

Aos amigos do curso e de Ouro Preto, obrigada pelos conselhos e paciência.

À minha orientadora Prof.^a Dr.^a Flávia Dias Marques-Marinho pelos ensinamentos, orientação e paciência ao longo desses anos. Muito obrigada por contribuir para o crescimento profissional e pessoal.

Por fim, à UFOP e à Escola de Farmácia, pelo ensino de qualidade.

RESUMO

O tratamento medicamentoso de crianças, parte do grupo que recebe atendimento pediátrico, é realizado principalmente pela via de administração oral. As formas farmacêuticas líquidas, como as suspensões, são empregadas devido à dificuldade de deglutição das formas sólidas convencionais. Neste trabalho, foram identificadas as suspensões orais para uso pediátrico registradas na Anvisa até 2021. Propriedades físico-químicas do insumo farmacêutico ativo (IFA), alterações dos adjuvantes em relação ao medicamento de referência que podem impactar na biodisponibilidade e os testes de equivalência farmacêutica para esta forma farmacêutica foram estudados. Em 2021, constou registro de 252 suspensões orais para uso pediátrico produzidas por 59 laboratórios, sendo 71,1% na forma de preparação líquida e 28,9% na forma de pó para reconstituição. Praticamente, metade dos registros foi na categoria genérico (49,6%), seguindo-se dos similares (36,1%), novo (11,1%), específico (2,4%) e fitoterápico (0,8%). Os medicamentos registrados continham fármacos de 17 classes terapêuticas. As suspensões dos fármacos diclofenaco resinato (10), ibuprofeno (37), nimesulida (18) e paracetamol (14) foram estudadas uma vez que a classe dos analgésicos/anti-inflamatórios (AINEs) apresentou o maior número (31,3%) de produtos registrados. As propriedades físico-químicas pK_a , $\log P_{o/w}$, densidade e massa molecular foram relacionadas à solubilidade destes IFAs em meios com pH distintos, visto ser esta, fator primordial para dissolução e absorção *in vivo*. Quiralidade foi relatada para ibuprofeno. Formas polimórficas do IFA só não foram relatadas para o diclofenaco. Dos 45 insumos reportados nas 79 suspensões desta classe, a categoria dos flavorizantes se destacou. Do ponto de vista qualitativo, identificou-se possibilidade de incompatibilidades (goma xantana e carmelose sódica) e interações (polissorbato 80-parabenos) entre adjuvantes e destes com o fármaco (ibuprofeno-polissorbato 80), bem como, possibilidade de interferência no processo de absorção *in vivo* (lauril sulfato de sódio, polissorbato 80) e na biodisponibilidade do fármaco (sucralose). Constam 20 monografias de suspensão oral na Farmacopeia Brasileira e 168 na Farmacopeia dos Estados Unidos, sendo que em apenas duas (10%) e 19 (11,3%) há menção ao teste de dissolução, cujas condições experimentais são adotadas em estudos de dissolução. Apenas uma destas monografias em ambas as farmacopeias era de fármaco analgésico/AINEs (ibuprofeno). Os dados sugerem a necessidade de desenvolvimento de testes de dissolução para as suspensões a fim de comprovar a equivalência farmacêutica entre os medicamentos de referência e genérico ou referência e similar.

Palavras-chave: suspensão oral; pediátrico; biofarmácia

ABSTRACT

The drug treatment of children, part of the group that receives pediatric care, is usually carried out by oral administration. Liquid pharmaceutical forms such as suspensions are employed due to the difficulty in swallowing conventional solid forms. In this work, pediatric oral suspensions registered in Anvisa until 2021 were identified. The physicochemical properties of the active pharmaceutical ingredients (API), changes in adjuvants in relation to the NDA drug with possible impact on bioavailability and the pharmaceutical equivalence tests for this pharmaceutical form were studied. In 2021, there was record of 252 pediatric oral suspensions produced by 59 laboratories, 71.1% of them in the liquid preparation form and 28.9% in the powder for reconstitution form. Practically, half of the records were in the generic category (49.6%), followed by similar (36.1%), new (11.1%), specific (2.4%) and herbal (0.8%). The registered medicines contained drugs from 17 therapeutical classes. Diclofenac resinate (10), ibuprofen (37), nimesulide (18) and acetaminophen (14) suspensions, drugs belonging to the analgesics/anti-inflammatory (NSAID) class were studied, since this therapeutical class had the highest number (31.3%) of registered products. The physicochemical properties pKa, log $P_{o/w}$, density and molecular mass were related to the API solubility in different pH media, as this is a primordial factor for dissolution and absorption *in vivo*. Chirality has been reported for ibuprofen. API polymorphic forms has not been reported for diclofenac. Forty-five inputs reported from 79 suspensions of the selected class, the flavoring agents stood out. From a qualitative point of view, we identified the possibility of incompatibilities (xanthan gum and sodium carmellose), adjuvants (polysorbate 80-parabens) and adjuvant-drug (ibuprofen-polysorbate 80) interations, as well as the possibility of interference in the *in vivo* absorption process (sodium lauryl sulfate, polysorbate 80) and in the drug bioavailability (sucralose). There are 20 oral suspension monographs in Brazilian Pharmacopoeia, and 168 monographs in the Unites States Pharmacopeia, with only two (10%) and 19 (11,3%) mentioning the dissolution test, whose experimental conditions are adopted in dissolution studies. Only one in both pharmacopoeias is an analgesic/NSAID drug (ibuprofen). The results suggest the need to develop further dissolution studies to help prove the therapeutical equivalence between the NDA and generic medicines or NDA and similar medicines.

Keywords: oral suspension; pediatric; biopharmacy

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	11
2.1 Forma farmacêutica suspensão	11
2.2 Características físico-químicas do insumo farmacêutico ativo (IFA).....	14
2.3 Adjuvantes farmacêuticos e suas características.....	18
2.4 Testes para avaliação da qualidade	20
2.5 Registro das suspensões.....	22
2.5.1 Estudos comparativos de perfil de dissolução.....	24
3 OBJETIVOS	26
4 MÉTODOS	27
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
5.1 Suspensões orais para uso pediátrico registradas na Anvisa até 2021	28
5.2 Características físico-químicas dos IFAs analgésicos/AINEs das suspensões orais pediátricas	34
5.3 Adjuvantes farmacêuticos das suspensões orais pediátricas contendo IFAs analgésicos/AINEs.....	38
5.4 Teste de dissolução de suspensões orais pediátricas de fármacos analgésicos/AINEs	52
6 CONCLUSÃO	58
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59
APÊNDICE A	70
APÊNDICE B	75
APÊNDICE C	77

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, estima-se que no Brasil e no mundo existam, respectivamente, 59,5 milhões e 2,6 bilhões de crianças e adolescentes, o que representa 33,3% e 28,35% da população nacional e mundial, respectivamente (IBGE, 2018; ONU, 2019). De acordo com a Lei Nº 8.069 de 1990 é considerada criança a pessoa até doze anos de idade incompletos, e adolescente aquela entre doze e dezoito anos de idade (BRASIL, 1990). Esta Lei ainda garante o direito à saúde a esses dois grupos, sendo a assistência a crianças e adolescentes reconhecida como parte do exercício da pediatria conforme Portaria Nº 413 de 2005 (BRASIL, 2005).

As crianças, parte do grupo que recebe atendimento pediátrico, necessitam para seu tratamento medicamentoso pela via de administração oral de formas farmacêuticas apropriadas, devido à dificuldade de deglutição das formas sólidas convencionais, comprimidos e cápsulas. Além das crianças, idosos ou indivíduos com quadro de saúde que comprometa a deglutição são beneficiados pelo uso de formas farmacêuticas apropriadas (SOARES *et al.*, 2016). Por esta razão, as preparações orais líquidas, tais como soluções, suspensões, emulsões e aquelas efervescentes, são recomendadas para estes pacientes (LOPEZ *et al.*, 2015; WALSH *et al.*, 2018). Dentre as preparações líquidas para administração oral, as suspensões são uma das mais comercializadas para uso pediátrico (STRICKLEY *et al.*, 2008).

Além das vantagens exibidas pelas preparações líquidas que incluem a flexibilidade de dose, a facilidade de administração e a ingestão desde o nascimento; as suspensões orais possibilitam veicular fármacos insolúveis em veículos aquosos, em maior concentração e com maior estabilidade do que nas soluções orais, uma vez que o fármaco insolúvel no veículo está menos sujeito à hidrólise (FERREIRA, 2010; KULSHRESTHA *et al.*, 2010; IVANOVSKA; RADEMAKER; VAN DIJK; MANTEL-TEEUWISSE, 2014). Geralmente, essa formulação precisa de um edulcorante para torná-la mais palatável. O sabor é de extrema importância na aceitabilidade do medicamento entre as crianças e associado ao odor pode contribuir ainda mais para a adesão ao tratamento medicamentoso (LIU *et al.*, 2015; AULTON; TAYLOR, 2016).

As suspensões podem ser definidas como um sistema heterogêneo que contém partículas de fármaco divididas finamente, distribuídas de modo uniforme em um veículo no qual esse fármaco exibe solubilidade mínima (ALLEN JR; POPOCVICH; ANSEL, 2013). Excipientes podem ser adicionados à formulação das suspensões para propiciar dentre outros aspectos, adequado tamponamento, conservação, viscosidade, redispersibilidade e estabilidade (AULTON; TAYLOR, 2016).

As interações entre as partículas sólidas e o veículo líquido determinam o comportamento das suspensões. A estabilidade da suspensão está relacionada a manutenção dos tamanhos das partículas da fase dispersa constante por longos períodos (ALLEN JR; POPOCVICH; ANSEL, 2013). O tamanho das partículas tem influência sobre a velocidade de dissolução do fármaco e, conseqüentemente, na extensão de sua absorção no trato gastrointestinal, ou seja, em sua biodisponibilidade (AULTON; TAYLOR, 2016; KUMAR; YAGNESH, 2016).

As suspensões podem ser encontradas prontas para uso ou na forma de pó para reconstituição. As preparações prontas apresentam as partículas do fármaco dispersas em um veículo líquido, contendo adjuvantes farmacêuticos ou não. Por sua vez, os pós para reconstituição contêm fármaco e adjuvantes farmacêuticos que devem ser diluídos em uma quantidade específica do veículo e agitados, antes da administração oral (ALLEN JR; POPOCVICH; ANSEL, 2013; AULTON; TAYLOR, 2016).

No Brasil, as suspensões orais ou os pós para suspensão oral são disponibilizados no mercado após registro, conforme pleiteado pela empresa junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em uma das categorias regulatórias: medicamento novo, genérico, similar, específico ou fitoterápico. A qualidade dos medicamentos deve obedecer aos requisitos estabelecidos na RDC nº 200 de 2017 para as categorias regulatórias novo, genérico e similar, ou na RDC nº 24 de 2011 para medicamentos específicos ou ainda, na RDC nº 26 de 2014 para fitoterápicos (BRASIL, 2011, 2014, 2018).

O registro dos medicamentos genérico e similar requer a comparação com o medicamento de referência. O medicamento de referência é um produto inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária (Anvisa) e comercializado no país (Brasil), cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente por ocasião do registro. Produtos registrados como medicamento novo são elegíveis a compor a lista de medicamentos de referência elaborada pela Anvisa em função da forma farmacêutica e concentração do produto (BRASIL, 2018; 2020).

Os medicamentos genéricos e similar podem substituir o seu respectivo medicamento de referência desde que apresentem qualidade, eficácia e segurança equivalentes em relação a este, sendo com ele, intercambiável. A intercambialidade, ou seja, a substituição do medicamento de referência pelo seu genérico ou similar, é assegurada por testes de equivalência terapêutica, que incluem comparação *in vitro*, através dos estudos de equivalência farmacêutica associada a estudos *in vivo*, com os estudos de bioequivalência apresentados à Anvisa. A Anvisa elabora e disponibiliza a lista de medicamentos genéricos e de medicamentos similares

intercambiáveis com a menção do medicamento de referência de acordo com a forma farmacêutica e concentração do produto (BRASIL, 2014; 2019; 2020; 2020a).

A equivalência farmacêutica é garantida pelo cumprimento das especificações dos testes descritos na monografia farmacopeica do produto e deve incluir o método de dissolução de acordo com a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 31 de 2010. Na ausência de método de dissolução descrito em compêndio oficial, normas ou regulamentos específicos referendados pela Anvisa, a empresa deve realizar o desenvolvimento e validação de método de dissolução que seja discriminativo (BRASIL, 2010).

Os métodos de dissolução farmacopeicos usualmente requerem coleta da alíquota da amostra decorrido um determinado tempo do teste, desta forma se distinguem dos métodos empregados em estudo de perfil de dissolução, nos quais as coletas das alíquotas da amostra ocorrem ao longo do ensaio empregando no mínimo cinco tempos distintos. O estudo de perfil de dissolução comparativo é empregado para avaliar a dissolução de uma substância ativa a partir da formulação do medicamento genérico ou similar por comparação com aquela do medicamento de referência. Este estudo tem aplicação nos casos em que se deseja conhecer o comportamento de dois medicamentos antes de submetê-los a estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, para isenção de menores dosagens desses estudos e para alterações pós-registro (BRASIL, 2010).

Os estudos de bioequivalência para as suspensões orais são obrigatórios, visto a legislação não mencionar sua isenção (BRASIL, 2011). Estudos biofarmacêuticos aplicados à suspensão ainda são escassos, existem poucas publicações sobre os estudos de dissolução de suspensão oral (ROSA *et al.*, 2020; SOARES *et al.*, 2016). Neste contexto, pretende-se estudar os aspectos biofarmacêuticos das suspensões orais de uso pediátrico comercializadas no Brasil de modo que se possa contribuir com informações para desenvolvimento de estudos na área.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Forma farmacêutica suspensão

A suspensão é um sistema heterogêneo que contém duas fases. A fase externa, também chamada de fase contínua ou meio de dispersão, é geralmente um líquido ou semissólido. A fase interna ou fase dispersa é composta por partículas sólidas praticamente insolúveis na fase externa (KULSHRESTHA *et al.*, 2010). O comportamento físico e químico da fase interna pode ser afetado de acordo com o tamanho das partículas. As suspensões farmacêuticas apresentam partículas geralmente com diâmetro na faixa de 0,1 mm a 10 mm (AULTON; TAYLOR, 2016).

As suspensões farmacêuticas podem ser classificadas conforme a via de administração em suspensão oral, parenteral e tópica (KULSHRESTHA *et al.*, 2010). Existem suspensões orais prontas para uso, ou seja, as partículas já estão dispersas no veículo líquido, contendo ou não estabilizantes e outros adjuvantes. Há também as suspensões na forma de pó para reconstituição antes da administração. Estas preparações são adequadas para fármacos instáveis em meio aquoso, uma vez que minimizam a taxa de degradação do fármaco em meio aquoso (FERREIRA, 2010; ALLEN JR; POPOCVICH; ANSEL, 2013).

Em uma formulação ideal de suspensão, após agitação moderada, as partículas se tornam uniformemente suspensas na fase externa por um período suficiente, no mínimo, para medida da dose a ser administrada. Isso contribui para que toda dose da suspensão administrada apresente variação mínima da quantidade de fármaco (KULSHRESTHA *et al.*, 2010; AULTON; TAYLOR, 2016). Em repouso, as partículas em suspensão separam-se da fase externa por sedimentação, depositando-se no fundo do frasco (KULSHRESTHA *et al.*, 2010).

Desta forma, considera-se uma formulação bem-sucedida de suspensão aquela que apresenta sedimentação lenta. O sedimento formado deve ser solto e fino, o que facilita a redispersão das partículas por agitação do recipiente. Caso contrário, o sedimento denso e compacto poderá formar um aglomerado que dificultará a redispersão e afetará a estabilidade da suspensão (ALLEN JR; POPOCVICH; ANSEL, 2013; AULTON; TAYLOR, 2016). Além disso, a suspensão deve escoar do recipiente de forma rápida e uniforme. Tais características dependem da natureza da fase dispersa, do meio dispersante e da escolha dos adjuvantes farmacêuticos da suspensão (ALLEN JR; POPOCVICH; ANSEL, 2013).

As interações da fase externa com a fase interna determinam o comportamento das suspensões e sua estabilidade, principalmente no que se refere à sedimentação de partículas (AULTON; TAYLOR, 2016; KULSHRESTHA *et al.*, 2010). A velocidade de sedimentação

$\left(\frac{dx}{dt}\right)$ das partículas de uma suspensão é influenciada diretamente pelos parâmetros diâmetro (d) e densidade (ρ_i) das partículas, densidade do meio (ρ_e) e constante gravitacional (g), e indiretamente pela viscosidade do meio (η) conforme a equação da Lei de Stoke (Equação 1):

$$\frac{dx}{dt} = \frac{d^2(\rho_i - \rho_e)g}{18\eta}$$

(Equação 1)

A partir da equação, tem-se que o emprego de partículas menores na fase externa, quanto de menor densidade (contanto que a densidade do veículo não seja alterada), assim como o aumento da viscosidade do meio resultará em uma suspensão com uma baixa taxa de sedimentação (KULSHRESTHA *et al.*, 2010; ALLEN JR; POPOCVICH; ANSEL, 2013). As modificações na viscosidade da suspensão alteram o comportamento reológico e, conseqüentemente, a estabilidade da suspensão, visto que pode afetar a taxa de sedimentação (KULSHRESTHA *et al.*, 2010).

A viscosidade de um fluido pode ser descrita simplesmente como sua resistência ao fluxo ou ao movimento (AULTON; TAYLOR, 2016). Os materiais são divididos em duas categorias, newtonianos e não newtonianos, dependendo de suas propriedades de fluxo. O fluxo newtoniano é caracterizado por apresentar viscosidade constante, independentemente da força aplicada. O fluxo não newtoniano é caracterizado pela alteração da viscosidade com o aumento da força de cisalhamento aplicada. O fluxo não newtoniano inclui o fluxo plástico, pseudoplástico e dilatante (ALLEN JR; POPOCVICH; ANSEL, 2013). Suspensões concentradas apresentam alta viscosidade quando estáticas, devido à alta atração interparticular. Para superar essa atração uma força mínima é necessária a fim da viscosidade diminuir consideravelmente. O fluxo pseudoplástico apresenta viscosidade diminuída à medida que a tensão de cisalhamento aumenta. Portanto, tanto os fluxos plásticos quanto os pseudoplásticos podem ser benéficos para a formulação de suspensões estáveis, pois sob alto estresse, como agitar a embalagem, os produtos ficam mais finos e facilitam a retirada e a administração oral (KULSHRESTHA *et al.*, 2010).

O tamanho das partículas em uma dispersão podem não permanecer constantes ao longo de sua vida útil, uma razão para essa mudança é a variação de temperatura (KULSHRESTHA *et al.*, 2010). Se a suspensão for exposta a uma temperatura maior, a solubilidade de equilíbrio no meio dispersante aumentará, devido as partículas tornarem-se ligeiramente menor, havendo mais fármaco em solução. Se colocada em condições de menor temperatura, a solubilidade de equilíbrio do fármaco diminui e o sistema torna-se supersaturado. O fármaco em “excesso”

precipitará de forma análoga à cristalização (AULTON; TAYLOR, 2016). O ciclo repetitivo de variação de temperatura agrava essa situação, partículas menores se dissolvem completamente e as partículas maiores crescem. O processo como um todo é conhecido como amadurecimento de Ostwald. Este problema pode ser inicialmente eliminado usando uma faixa estreita de tamanho de partícula (KULSHRESTHA *et al.*, 2010).

A redução no tamanho das partículas da fase interna é benéfica para a estabilidade da suspensão, porém para uma suspensão ideal deve-se evitar redução demasiada, visto que partículas muito finas tendem a formar sedimentos compactos no fundo do recipiente. Esse sedimento compacto forma agregados rígidos de partículas que se redispersam com menor facilidade (KULSHRESTHA *et al.*, 2010; ALLEN JR; POPOCVICH; ANSEL, 2013).

A fim de evitar a formação desses agregados rígidos, durante a formulação é possível usar técnicas para obtenção de sedimentos do tipo agregados soltos e macios conhecidos como flocos ou flóculos. As suspensões floculadas apresentam rápida sedimentação, em período de minutos, deixando um sobrenadante transparente. Além disso apresentam fácil redispersão ao serem agitadas, uma vez que tanto os flóculos individuais quanto a massa de sedimento formada têm o meio solvente incorporados a eles (AULTON; TAYLOR, 2016). A floculação pode ser alcançada por uma combinação do controle dos tamanhos das partículas e o uso de agentes floculantes, tais como eletrólitos, surfactantes e polímeros (KULSHRESTHA *et al.*, 2010).

Outro parâmetro importante para avaliar o comportamento de uma suspensão é o volume de sedimentação (F), que consiste na medida do volume de sedimento, em intervalos de tempo determinados, e no cálculo da razão do volume final de sedimento (V_f) pelo volume inicial de suspensão antes do assentamento (V_0), conforme mostrado na Equação 2. Quanto maior o valor da razão, mais fácil será a redispersão de uma suspensão (AULTON; TAYLOR, 2016).

$$F = \frac{V_f}{V_0}$$

(Equação 2)

Uma suspensão apresenta partículas carregadas que são neutralizadas pela formação da dupla camada elétrica. Fármacos hidrofóbicos quando dispersos como partículas sólidas em um ambiente aquoso, adquirem carga. A camada de *Stern*, camada mais interna, as cargas são atraídas firmemente à partícula e conhecidas, portanto, como camada fixa. Enquanto isso, as cargas na camada externa são mais móveis e podem se mover para longe da superfície sólida, essa camada é denominada camada difusa (AULTON; TAYLOR, 2016). O potencial zeta governa o grau de repulsão entre partículas sólidas dispersas, adjacentes e com carga

semelhante. Se o potencial zeta for reduzido abaixo de um certo valor as forças de atração entre as partículas devido à força de van der Waals superam as forças de repulsão e as partículas se unem para formar flóculos. A magnitude dos potenciais de superfície e zeta está relacionada à carga superficial e à espessura da camada dupla (KULSHRESTHA *et al.*, 2010).

2.2 Características físico-químicas do insumo farmacêutico ativo (IFA)

As propriedades físicas e físico-químicas do IFA e da suspensão podem afetar a velocidade de dissolução do fármaco e a extensão de sua absorção no trato gastrointestinal, ou seja, sua biodisponibilidade. Dentre as características do fármaco que influenciam sua biodisponibilidade citam-se a solubilidade em água, a constante de dissociação, o coeficiente de partição octanol-água, o tamanho das partículas, a forma dos cristais, polimorfismo e quiralidade (STORPIRTIS *et al.*, 2009).

Os fármacos formulados em suspensão são sólidos insolúveis, geralmente hidrofóbicos, e veiculados comumente em água, por ser um solvente destituído de toxicidade. Desta forma, a solubilidade é uma das características físico-químicas do fármaco que devem ser avaliadas, a qual é influenciada pelo tamanho das partículas e no caso de fármacos ácidos e bases fracos, também pelo pH do meio (AULTON; TAYLOR, 2016).

A solubilidade é definida como a quantidade máxima de soluto que se dissolve em um determinado solvente (STORPIRTIS *et al.*, 2009). As farmacopeias apresentam as solubilidades aproximadas que correspondem aos termos variando de “muito solúvel” a “praticamente insolúvel ou insolúvel”. A relação entre os termos e a solubilidade aproximada é mostrada na Tabela 1.

Tabela 1. Descrição da solubilidade

Termo	Intervalo de solubilidade (mg. mL⁻¹)
Muito solúvel	≥1.000
Facilmente solúvel	100 – 1000
Solúvel	33 – 100
Moderadamente solúvel	10 – 33
Pouco solúvel	1 – 10
Muito pouco solúvel	0,1 – 1
Praticamente insolúvel ou insolúvel	≤ 0,1

Fonte: ANVISA, 2019

A solubilidade de um fármaco é afetada pelo tamanho da partícula em decorrência de alteração de sua área superficial. Para uma determinada quantidade do fármaco, a redução do tamanho das partículas implica em aumento da área superficial e acarreta o aumento da velocidade de dissolução do fármaco. Isso por sua vez, contribui para o aumento da biodisponibilidade oral de fármacos pouco solúveis em água, cuja absorção é limitada pela velocidade de dissolução (AULTON; TAYLOR, 2016).

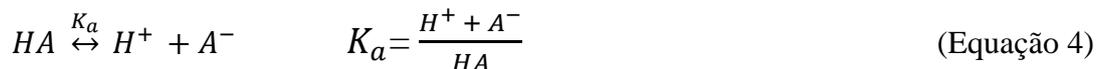
A superfície das partículas (S) está relacionada com o seu diâmetro (D), peso (P) e densidade (d) e pode ser representada pela equação 3 (STORPIRTIS *et al.*, 2011).

$$S = \frac{6}{D} \times \frac{P}{d}$$

(Equação 3)

A solubilidade também é influenciada pelo pH do meio para a maioria dos fármacos, uma vez que são moléculas orgânicas de baixo peso molecular ácidos fracos (HA) ou bases fracas (BH⁺), que de acordo com a constante de ionização (K_a) ou constante de dissociação (K_b), respectivamente, se ionizam ou dissociam em função do pH do meio. Desta forma, o conhecimento do pH e do pK_a é fundamental para o desenvolvimento do medicamento, visto estar diretamente relacionado com a solubilidade e, conseqüentemente, com a dissolução (STORPIRTIS *et al.*, 2011).

Os fármacos ácidos (HA) e básicos (BH⁺) em solução liberam H⁺ levando a formação de um ânion (A⁻) e uma base neutra (B), cujo equilíbrio de ionização e o equilíbrio de dissociação determinados pelas constantes de acidez e basicidade estão representados na Equação 4 e na Equação 5, respectivamente. A magnitude de K_a indica a tendência que o ácido tem de ionizar em água, quanto maior o valor de K_a, mais forte é o ácido, o mesmo fundamento é aplicado para os valores de K_b (STORPIRTIS *et al.*, 2011; AULTON; TAYLOR, 2016).



Em geral, o produto da constante de ionização (K_a) de um ácido (HA) pela constante de basicidade (K_b) de sua base conjugada (A⁻) é igual à constante do produto iônico da água (K_w) a 25° C (Equação 6). Portanto, se a constante de acidez, ou seja, a força do ácido aumenta, a

constante de basicidade, ou seja, a força de sua base conjugada diminui, de forma que o produto $K_a \times K_b$ permanece igual a 1×10^{-14} (BROWN *et al.*, 2016).

$$K_a \times K_b = K_w = 1 \times 10^{-14}$$

(Equação 6)

Uma vez que as constantes de acidez e de basicidade são comumente registradas na forma de seus logaritmos negativos, pK_a e pK_b , respectivamente, conforme Equações 7 e 8 (BROWN *et al.*, 2016), a relação entre estas constantes para o par ácido/base conjugada ou base/ácido conjugado também pode ser expressa em termos do logaritmo negativo, conforme Equação 9.

$$pK_a = -\log K_a$$

(Equação 7)

$$pK_b = -\log K_b$$

(Equação 8)

$$pK_a + pK_b = pK_w = 14$$

(Equação 9)

Com base no pK_a , os ácidos e as bases podem ser classificados conforme a Tabela 2.

Tabela 2. Classificação dos ácidos e bases baseado no pK_a

Descrição	pK_a	
	Ácido	Base
Muito forte	< 0	> 14
Forte	0 – 4,5	9,5 – 14
Fraco	4,5 – 9,5	4,5 – 9,5
Muito fraco	9,5 – 14	0 – 4,5
Extremamente fraco	> 14	< 0

Fonte: AULTON; TAYLOR, 2016

A relação entre pH, pK_a e a solubilidade de substâncias fracamente ácidas (HA) ou fracamente básicas (HB^+) é expressa pela equação de Henderson-Hasselbalch (Equação 10), a qual possibilita determinar as frações ionizadas (A^- , BH^+) e não ionizadas (HA, B) do fármaco nos meios do trato gastrointestinal (STORPIRTIS *et al.*, 2011; AULTON; TAYLOR, 2016).

$$pH = pka + \log \frac{[espécie ionizada]}{[espécie não ionizada]}$$

(Equação 10)

A espécie não ionizada de um fármaco ácido (HA) ou básico (B) é aquela com capacidade de permear as membranas mucosas por difusão passiva, pelo fato de apresentar maior lipossolubilidade. Além disso, a carga positiva superficial da membrana celular resulta na ligação ou repulsão das espécies ionizadas do fármaco (A^- , BH^+), diminuindo a sua permeabilidade. Devido a sua natureza lipoprotéica, as membranas atuam como uma barreira seletiva permitindo a passagem de fármacos cuja molécula apresente natureza lipofílica (AULTON; TAYLOR, 2016). O coeficiente de partição octanol-água ($\log P_{o/w}$) é uma medida do caráter lipofílico de uma molécula. Geralmente, fármacos com um valor de $\log P_{o/w}$ menor que 1,5 tendem a exibir mínima distribuição nas membranas lipídicas. Fármacos com $P_{o/w}$ entre 2 e 4 tendem a exibir excelente partição pelas membranas (STORPIRTIS *et al.*, 2011).

A absorção de um fármaco está relacionada à sua permeabilidade por meio das membranas do trato gastrointestinal. Há dois mecanismos principais de transporte de fármacos através do epitélio gastrointestinal: transcelular, o mecanismo mais comum, e paracelular. A via transcelular é ainda subdividida em difusão passiva simples, transporte mediado por carreador (transporte ativo e difusão facilitada) e endocitose (STORPIRTIS *et al.*, 2011; AULTON; TAYLOR, 2016).

As moléculas de alguns fármacos podem se organizar em diferentes conformações, apresentando mais de uma forma cristalina, ao que se denomina polimorfismo. O polimorfismo interfere na solubilidade, sendo a forma amorfa mais solúvel que a forma cristalina dos hidratos e solvatos (STORPIRTIS *et al.*, 2011; AULTON; TAYLOR, 2016). Polimorfos de um mesmo fármaco apresentam características físico-químicas, dissolução e estabilidade do estado sólido distintas (AULTON; TAYLOR, 2016; ROSA *et al.*, 2012). O processo de síntese do fármaco, o processo de fabricação da forma farmacêutica, a qualidade e a biodisponibilidade são afetados diretamente na presença de diferentes formas polimórficas (STORPIRTIS *et al.*, 2011; ROSA *et al.*, 2012).

A verificação da estrutura do cristal ou do polimorfismo pode ser realizada por análises de calorimetria exploratória diferencial, espectrofotometria no infravermelho próximo e estudos de solubilidade no estado de equilíbrio. Este último avalia a concentração do fármaco dissolvida quando é alcançado o estado de equilíbrio deste em um meio apropriado que simula às condições fisiológicas, sendo útil para determinar diferentes comportamentos de dissolução do fármaco (ANVISA, 2019; ROSA *et al.*, 2012).

Os polimorfos presentes devem ser rigorosamente controlados para fármacos pouco solúveis a fim de garantir que a biodisponibilidade do fármaco não será alterada (STORPIRTIS *et al.*, 2011). A fabricação deliberada de um produto usando qualquer outra forma que não a estável é arriscada, visto que outras formas polimórficas poderiam converter para a forma estável durante o tempo de prateleira do produto, o que poderia resultar em uma redução de biodisponibilidade e, portanto, do efeito terapêutico de certos produtos (AULTON; TAYLOR, 2016).

A quiralidade de uma molécula ou fármaco é definida quando sua estrutura apresenta ao menos um centro assimétrico e não possui plano de simetria interno, ou seja, sua imagem especular não é sobreponível (STORPIRTIS *et al.*, 2011; SOLOMONS *et al.*, 2018). As moléculas com um centro quiral, ou seja, que possuem um átomo de carbono em que os quatro grupos ligados são diferentes, são opticamente ativas e conhecidas como enantiômeros por desviarem o plano da luz polarizada na mesma quantidade de graus, porém com sentidos opostos. A espécie que causa desvio no sentido horário é denominada dextrorrotatória (+) e aquela que produz desvio no sentido anti-horário é denominada levorrotatória (-) (MCCONATHY, 2003). Fármacos quirais podem ser adquiridos na forma de mistura racêmica que contém quantidades iguais de ambos os enantiômeros. A mistura racêmica é destituída de atividade óptica, visto que as duas formas enantioméricas giram a luz em proporções iguais, porém em sentidos opostos (BROWN *et al.*, 2016; SOLOMONS, 2018; MCCONATHY, 2003).

Muitos fármacos são compostos quirais e podem se comportar de maneira diferente em sistemas biológicos, devido às suas diferentes formas no espaço tridimensional, o que interfere na interação com receptores específicos resultando em atividades farmacológicas e toxicidade distintas (BROWN *et al.*, 2016; MCCONATHY, 2003; STORPIRTIS *et al.*, 2011). Quando um medicamento é administrado como uma mistura racêmica, geralmente acontece de apenas um dos enantiômeros apresentar resultados benéficos. Com frequência, o outro é inerte ou aproximadamente inerte, podendo até ter efeito nocivo (BROWN *et al.*, 2016).

2.3 Adjuvantes farmacêuticos e suas características

O delineamento e a formulação correta de uma suspensão, como qualquer forma farmacêutica, requer o conhecimento das características físicas, químicas e biológicas de todas as substâncias ativas (fármacos) e inativas (adjuvantes farmacêuticos ou excipientes) a serem

utilizadas na fabricação do medicamento, a fim de que este seja estável, eficaz e seguro (ALLEN JR; POPOCVICH; ANSEL, 2013).

Os adjuvantes farmacêuticos ou excipientes são substâncias auxiliares, adicionadas à formulação dos medicamentos com a finalidade de proporcionar características adequadas ao produto em função da forma farmacêutica e via de administração (TONAZIO *et al.*, 2011). No caso das suspensões orais, os adjuvantes podem exercer, entre outras, as funções de solubilizar, suspender, estabilizar, conservar, espessar e melhorar as características organolépticas, resultando em produtos com maior aceitação e estáveis quanto às características de densidade, viscosidade, sedimentação, floculação e número de partículas (ALLEN JR; POPOCVICH; ANSEL, 2013; AULTON; TAYLOR, 2016; KULSHRESTHA *et al.*, 2010; KUMAR; YAGNESH, 2016).

Visto a natureza pouco polar ou mesmo hidrofóbica dos fármacos formulados em suspensão, agentes molhantes são empregados para reduzir a tensão superficial entre as partículas do fármaco e do veículo líquido, melhorando a homogeneidade de distribuição destas partículas pela formulação e otimizando o fluxo da formulação (AULTON; TAYLOR, 2016). Dentre os agentes molhantes existentes, os surfactantes são os mais comumente utilizados. Existem quatro classes de surfactantes: aniônicos, catiônicos, anfóteros e não iônicos, sendo esta última classe a mais usada nas formulações de suspensões. Além da compatibilidade química com os outros componentes da formulação, a escolha do surfactante não iônico dependerá do valor de seu equilíbrio hidrófilo-lipófilo (EHL) ser equivalente àquele da fase dispersa, de forma a garantir a sua estabilidade na fase dispersante (ZANIN *et al.*, 2002; KULSHRESTHA *et al.*, 2010). O EHL é determinado com base no tamanho e força dos grupos hidrófilos e lipófilos de moléculas anfifílicas. De acordo com a escala de Griffin, surfactantes com um valor alto de EHL (15-18) apresentam um equilíbrio mais hidrofílico, enquanto surfactantes com um valor baixo de EHL (4-6) mostram um equilíbrio mais lipofílico, sendo que surfactantes com valores de EHL entre 7 e 9 atuam como agentes molhantes (GRIFFIN, 1954).

Os agentes suspensores desempenham duas funções em sua maioria, atuam reduzindo a sedimentação das partículas, mantendo-as suspensas por mais tempo e conferem viscosidade à formulação (AULTON; TAYLOR, 2016; KUMAR; YAGNESH, 2016). A viscosidade do sistema pode ser ajustada pela adição de materiais poliméricos ou inorgânicos, como argilas. Materiais celulósicos também são comumente usados para aumentar a viscosidade das formulações de suspensões (AULTON; TAYLOR, 2016).

A água é o principal veículo nas formulações das suspensões farmacêuticas. A presença de água torna as preparações suscetíveis a contaminação microbiana que pode advir da matéria prima, do processo de fabricação ou do uso pelo paciente. Por essa razão, conservantes são adicionados às suspensões orais para garantir a estabilidade do produto frente a contaminação microbiana (KULSHRESTHA *et al.*, 2010). Outra categoria de adjuvante utilizada com a finalidade de melhorar a estabilidade química do fármaco no produto são os estabilizantes químicos (AULTON; TAYLOR, 2016).

Os modificadores de densidade são adjuvantes que reduzem a diferença de densidade entre as partículas sólidas e a fase externa, o que acarreta uma redução na velocidade de sedimentação. Isso é conseguido mais facilmente, aumentando a densidade do meio pela adição de materiais como glicose ou sacarose, sem alterar o comportamento de floculação (KULSHRESTHA *et al.*, 2010; AULTON; TAYLOR, 2016).

Com o objetivo de ajustar o estado de floculação das partículas, agentes de floculação são adicionados à formulação da suspensão, após as concentrações e efeitos funcionais de todos os outros adjuvantes terem sido ajustados (AULTON; TAYLOR, 2016).

As suspensões destinadas ao uso pediátrico por via oral podem requerer edulcorantes e flavorizantes ou aromatizantes para tornar o produto mais agradável ao paladar, além de corantes provenientes de fonte natural animal ou mais comumente vegetal, para melhorar a aparência do produto (ALLEN JR; POPOCVICH; ANSEL, 2013; KUMAR; YAGNESH, 2016). Os edulcorantes são utilizados para mascarar o sabor dos fármacos amargos. Os efeitos dos aromas e dos corantes sobre o comportamento físico da suspensão, provavelmente, serão limitados, devido às baixas concentrações usadas, principalmente para os corantes (AULTON; TAYLOR, 2016).

O tampão é uma mistura de um ácido ou base fraca e um de seus sais que resiste a qualquer mudança no pH quando um ácido ou base é adicionado. O pH da suspensão deve ser mantido, preferencialmente, entre 7,4 e 8,4. Os tampões mais usados são os sais de ácidos polivalentes fracos e sais de sódio de ácido cítrico ou combinações de ácido cítrico com sais de sódio de ácido fosfórico (KULSHRESTHA, *et al.*, 2010; KUMAR; YAGNESH, 2016).

2.4 Testes para avaliação da qualidade

No desenvolvimento, durante e após a fabricação das suspensões orais são realizados testes para garantir a eficácia, a segurança e a qualidade do medicamento. Os testes de controle de qualidade visam monitorar os processos de fabricação que podem afetar a qualidade,

minimizar a variabilidade entre lotes e garantir a qualidade final necessária a comercialização do produto (KUMAR; YAGNESH, 2016).

Os produtos devem ser analisados contemplando no mínimo os testes descritos nas monografias da farmacopeia brasileira ou, na sua ausência, em outros compêndios autorizados pela Anvisa (ANVISA, 2009). No caso das suspensões, os testes requeridos incluem a análise das características organolépticas, volume, pH, viscosidade, densidade relativa, além do controle microbiológico, ensaios de pureza, doseamento e teste de dissolução (ANVISA, 2019). Em relação ao doseamento, recomenda-se que a diferença de teor da substância ativa entre os medicamentos teste e de referência não seja superior a 5% (BRASIL, 2011).

Os testes descritos na monografia farmacopeica devem ser conduzidos conforme os métodos gerais da mesma farmacopeia e os resultados obtidos devem cumprir as especificações dos respectivos testes (ANVISA, 2019).

No teste para determinação da viscosidade, é imprescindível o controle da temperatura visto sua influência decisiva sobre o resultado. O método mais empregado se baseia no tempo de escoamento de líquidos através de capilares (viscosímetros de Ostwald, Ubbelohde, Baumé e Engler) (ANVISA, 2019). A velocidade de fluxo do fluido através do capilar é mensurada sob a influência da gravidade ou uma pressão aplicada externamente (AULTON; TAYLOR, 2016).

Há viscosímetros que têm como princípio de funcionamento a determinação da velocidade de rotação de eixos metálicos imersos no líquido, como o viscosímetro de Brookfield (ANVISA, 2019). Este viscosímetro pode ser usado com vantagens na caracterização reológica de fluídos Newtonianos e não-Newtonianos (SILVEIRA, 1991). O viscosímetro de Brookfield mede a viscosidade pela força necessária para girar o *spindle* no líquido que está sendo testado. Outro viscosímetro utilizado é o viscosímetro de efluxo modelo tipo Copo Ford. O Copo Ford é um viscosímetro de fácil manuseio, no qual a viscosidade está relacionada com o tempo de esvaziamento de um copo de volume conhecido que tem um orifício calibrado na sua base (GARÓGALO; CARVALHO, 2019).

Densidade de massa (ρ) de uma substância é a razão de sua massa por seu volume a 20 °C. A densidade relativa usualmente adotada (ρ_r) é definida como a relação entre a massa de uma substância ao ar a 20 °C e a massa de igual volume de água na mesma temperatura. A densidade relativa do fármaco pode ser determinada utilizando-se picnômetro, balança hidrostática ou densímetro. O uso desses dois últimos é condicionado ao tipo de aparelhagem disponível (ANVISA, 2019).

O teste de dissolução possibilita determinar a quantidade de fármaco dissolvida no meio de dissolução após submissão do produto por um tempo determinado à ação de aparelhagem e

condições experimentais específicas descritas em monografia. O aparelho de dissolução consiste em um sistema de três componentes: cubas, hastes em aço inoxidável para prover agitação do meio, que podem se apresentar sob duas formas usuais, cestas ou pás, e motor para ajuste de velocidade de rotação da haste. As cubas são imersas em banho de água termostaticado para que a temperatura seja mantida a $37 \pm 0,5$ °C durante a execução do teste. Utiliza-se o meio de dissolução especificado na monografia do produto, previamente degaseificado a fim de evitar a formação de bolhas que possam interferir na velocidade de dissolução da forma farmacêutica. O teste consiste na testagem de: 6 (estágio 1), 12 (estágio 2) ou 24 (estágio 3) unidades da amostra a depender da quantidade dissolvida de fármaco (Q) cumprir ou não os critérios estabelecidos para cada estágio (ANVISA, 2019).

A qualidade da suspensão depende de garantir sua estabilidade mediante o acondicionamento em recipiente de boca larga hermeticamente fechado e o armazenamento sob proteção de congelamento, calor excessivo e luz (KUMAR; YAGNESH, 2016). Além disso, o recipiente deve ter espaço suficiente para agitação do líquido, a fim de minimizar a deposição das partículas (ALLEN JR; POPOCVICH; ANSEL, 2013; AULTON; TAYLOR, 2016).

2.5 Registro das suspensões

Uma suspensão oral somente se torna comercializável após a empresa fabricante obter a concessão de registro do medicamento na ANVISA. O processo de registro de medicamentos segue etapas específicas de acordo com a categoria regulatória do medicamento, as quais estão apresentadas no Quadro 1.

O registro de medicamentos nas categorias regulatórias genérico e similar exige a realização de testes *in vitro* para atestar a equivalência farmacêutica e de testes *in vivo* para atestar a bioequivalência ou disponibilidade relativa entre os medicamentos teste e de referência (BRASIL, 2017). Contudo, a RDC 37 de 2011 regulamenta a isenção dos testes *in vivo* em função da forma farmacêutica, a qual não se aplica às suspensões, e também prevê a substituição destes por estudos *in vitro* no caso de medicamentos com dosagens distintas em que a bioequivalência ou biodisponibilidade relativa tenha sido comprovada para uma das dosagens sendo a constituição das demais proporcionais a esta e, por fim, a bioisenção com base no sistema de classificação biofarmacêutica (BRASIL, 2011).

A equivalência farmacêutica consiste em estudo para comprovar por meio de um conjunto de ensaios físico-químicos e, quando aplicáveis, microbiológicos e biológicos, que dois medicamentos são equivalentes farmacêuticos. Dois medicamentos serão equivalentes

farmacêuticos quando possuírem idêntica forma farmacêutica, via de administração e quantidade da mesma substância ativa (mesmo sal ou éster da molécula terapêutica), contiverem ou não excipientes idênticos (desde que estabelecidos para a função destinada) e cumprirem com os mesmos requisitos da monografia da Farmacopeia Brasileira, preferencialmente, ou de outros compêndios oficiais, normas ou regulamentos específicos aprovados/referendados pela Anvisa ou, na ausência desses, com outros padrões de qualidade e desempenho (BRASIL, 2010).

Quadro 1 – Conceito dos medicamentos conforme categoria regulatória da ANVISA

MEDICAMENTO	CONCEITO
Novo	Medicamento com insumo farmacêutico ativo novo no país.
Genérico	Medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela denominação comum brasileira (DCB) ou, na sua ausência, pela denominação comum internacional (DCI).
Similar	contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, e que é equivalente ao medicamento registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículo, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca.
Específico	Produtos farmacêuticos, tecnicamente obtidos ou elaborados, com finalidade profilática, curativa ou paliativa não enquadrados nas categorias de medicamento novo, genérico, similar, biológico, fitoterápico ou notificado e cuja(s) substância(s) ativa(s), independente da natureza ou origem, não é passível de ensaio de bioequivalência, frente a um produto comparador.
Fitoterápico	Medicamentos obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais. são caracterizados pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade.

Fonte: BRASIL, 2011, 2014, 2018

Para as formas farmacêuticas isentas do estudo de bioequivalência ou biodisponibilidade relativa, a diferença de teor entre os medicamentos candidatos a genérico ou similar e o medicamento de referência pode ser superior a 5%, desde que ambos estejam dentro da especificação do método analítico adotado. Porém, para as formas farmacêuticas não-isentas do estudo *in vivo* recomenda-se que a diferença de teor da substância ativa entre estes medicamentos não seja superior a 5% (BRASIL, 2010).

Por sua vez, a bioequivalência consiste na demonstração de equivalência farmacêutica (mesma forma farmacêutica e quantidade do mesmo princípio ativo), entre o medicamento de referência e o medicamento teste, por meio da comparação de parâmetros farmacocinéticos relacionados à biodisponibilidade, ou seja, da quantidade e da extensão na qual uma substância ativa é absorvida e torna-se disponível em seu sítio de ação (BRASIL, 2007).

Dois medicamentos equivalentes farmacêuticos e bioequivalentes, ou seja, que após administração na mesma dose molar, apresentam essencialmente os mesmos efeitos em relação à eficácia e segurança, são considerados equivalentes terapêuticos (BRASIL, 2007).

A intercambialidade, ou seja, a substituição de um medicamento por outro, é admissível entre dois medicamentos que sejam equivalentes terapêuticos. O atendimento a esta premissa é condição para o registro dos medicamentos genérico e similar intercambiável, sendo o que garante o intercâmbio entre estes e o medicamento de referência (BRASIL, 1999; 2007; 2014). A substituição do medicamento de referência pelo genérico ou similar intercambiável requer verificação de que o nome dos mesmos conste na última atualização das listas específicas disponibilizadas pela Anvisa (BRASIL, 2020; 2020a).

2.5.1 Estudos comparativos de perfil de dissolução

De acordo com a resolução Anvisa 31/2010, o teste de dissolução deve constar no estudo de equivalência farmacêutica que constituiu etapa prévia aos estudos *in vivo*, por sua vez, o estudo de perfil de dissolução comparativo é recomendado quando se deseja conhecer o comportamento de dois medicamentos antes de submetê-los aos estudos bioequivalência ou biodisponibilidade relativa, uma vez que possibilita prever a absorção do fármaco *in vivo* (BRASIL, 2010). Neste contexto, os estudos comparativos de perfil de dissolução podem substituir os estudos *in vivo* nas situações previstas na RDC 37/2011, se uma correlação *in vitro/in vivo* adequada for demonstrada (BRASIL, 2011; SWAMI *et al.*, 2011; DAVANÇO *et al.*, 2020).

O teste de dissolução não fornece dados sobre a velocidade e a extensão da cedência do fármaco de sua forma farmacêutica ao longo do tempo, sendo necessário que, para a comparação entre dois medicamentos, seja realizado o perfil de dissolução. Para efetuar a comparação dos perfis, são necessários no mínimo doze unidades de cada medicamento (referência e teste), com as coletas das amostras nos mesmos tempos sendo empregados no mínimo cinco tempos de coleta. Além disso, os medicamentos de referência e teste devem apresentar o mesmo tipo de dissolução (BRASIL, 2010).

Os estudos de dissolução *in vitro* têm ainda importante aplicação durante o desenvolvimento farmacêutico na otimização de formulações, no controle do processo de fabricação e da qualidade das formulações farmacêuticas, bem como, na avaliação das características biofarmacêuticas (DAVANÇO *et al.*, 2020; SUAREZ-SHARP *et al.*, 2016).

O estudo de dissolução *in vitro* é um teste físico-químico empregado para avaliar a liberação de um princípio ativo a partir de uma forma farmacêutica em meios adequados que simulam as condições *in vivo*. A quantidade de fármaco liberada, se determinada em diferentes tempos de coleta, possibilita a construção de um perfil de dissolução, que pode ser empregado na análise completa do processo de liberação de um fármaco (STORPIRTIS *et al.*, 2004).

Para a forma farmacêutica suspensão, existem poucos relatos na literatura de trabalhos contemplando testes de dissolução. Contudo, reconhece-se que para o desenvolvimento de métodos de dissolução discriminativos para suspensões, o estudo de fatores como, forma do cristal, tamanho de partícula, viscosidade e excipientes é necessário, visto que podem interferir na dissolução de fármacos a partir dessa forma farmacêutica (SILVA *et al.*, 2016, FONSECA *et al.*, 2009).

3 OBJETIVOS

Geral

Estudar os aspectos biofarmacêuticos relacionados às suspensões orais de uso pediátrico.

Específicos

- Realizar levantamento bibliográfico das suspensões orais para uso pediátrico com registro na ANVISA disponíveis no comércio;
- Identificar os fármacos, a respectiva classificação farmacológica e suas propriedades físico-químicas (solubilidade, coeficiente de partição água-óleo, dentre outras);
- Identificar os adjuvantes farmacêuticos das suspensões orais pediátricas;
- Estudar possível interferência destes excipientes no processo de absorção *in vitro*;
- Fazer levantamento em Farmacopeias das monografias das suspensões orais quanto à descrição de teste de dissolução.

4 MÉTODOS

Entre os meses de junho a agosto de 2021, a página eletrônica da ANVISA foi consultada a fim de catalogar as suspensões orais para uso pediátrico disponíveis no comércio nacional conforme a categoria regulatória (novo, genérico, similar, fitoterápico, específico) pleiteada pela empresa no momento da solicitação de registro do medicamento na ANVISA.

Inicialmente, realizou-se consulta pela forma farmacêutica ‘Suspensão’ na sessão ‘Medicamentos’ da página eletrônica da Anvisa, a fim de obter daqueles com registro vigente, os seguintes dados: nome da empresa detentora do registro, classe terapêutica, categoria regulatória, princípio ativo e nome comercial, além da bula. Quando não disponibilizada na página da Anvisa, buscou-se pela bula na página do fabricante. Os medicamentos com registro vigente tiveram suas informações compiladas conforme sua natureza em uma das seguintes listas ‘Suspensão oral’ ou ‘Pó para suspensão oral’. Em seguida, as informações obtidas foram confrontadas com as listas de medicamentos genéricos e de medicamentos similares e seus respectivos medicamentos de referência disponibilizadas pela Anvisa (BRASIL, 2020; 2020a).

Selecionou-se uma classe terapêutica representativa dentre aquelas das suspensões orais para uso pediátrico, para elaboração de compilado contendo informação dos insumos farmacêuticos ativos e de suas características físico-químicas e dos adjuvantes farmacêuticos, para o estudo de aspectos biofarmacêuticos relacionados à formulação.

Para tanto, realizou-se busca por trabalhos publicados entre 2011 e 2021, mediante consulta às bases de dados Periódicos Capes, PubMed e Scielo, no período de fevereiro de 2021 a dezembro de 2021, empregando como palavras-chave, termos em inglês e português, referente ao nome do fármaco e a uma das características físico-químicas capazes de impactar nos estudos biofarmacêuticos, ou ao nome do excipiente. Ainda para estudos dos excipientes, o livro *Handbook of Pharmaceutical Excipients* foi consultado (ROWE, R.C., SHESKEY, P.J., QUINN, M.E., 2009).

No que se refere ao estudo do desempenho da formulação quanto à dissolução, as monografias da Farmacopeia Brasileira e de outros compêndios oficiais foram consultadas para obter dados de teste de dissolução para suspensão oral de fármacos da classe selecionada. Adicionalmente, as bases de dados Periódicos Capes, PubMed e Scielo foram consultadas no período de agosto de 2021 a dezembro de 2021, empregando palavras-chave ‘nome do fármaco’ e ‘teste de dissolução’ tanto em inglês quanto português relacionadas ao tema.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Suspensões orais para uso pediátrico registradas na Anvisa até 2021

Os dados das 252 suspensões orais pediátricas (nome do produto, laboratório, princípio ativo, concentração, categoria regulatória, classe terapêutica), na forma pronta (179) e de pó (73), obtidos na página eletrônica da Anvisa após confrontação com as listas de medicamentos genéricos e de medicamentos similares intercambiáveis e seus respectivos medicamentos de referência disponibilizadas pela Anvisa, foram organizados em tabelas e constam, respectivamente, como apêndices A e B deste trabalho (BRASIL, 2020; 2020a).

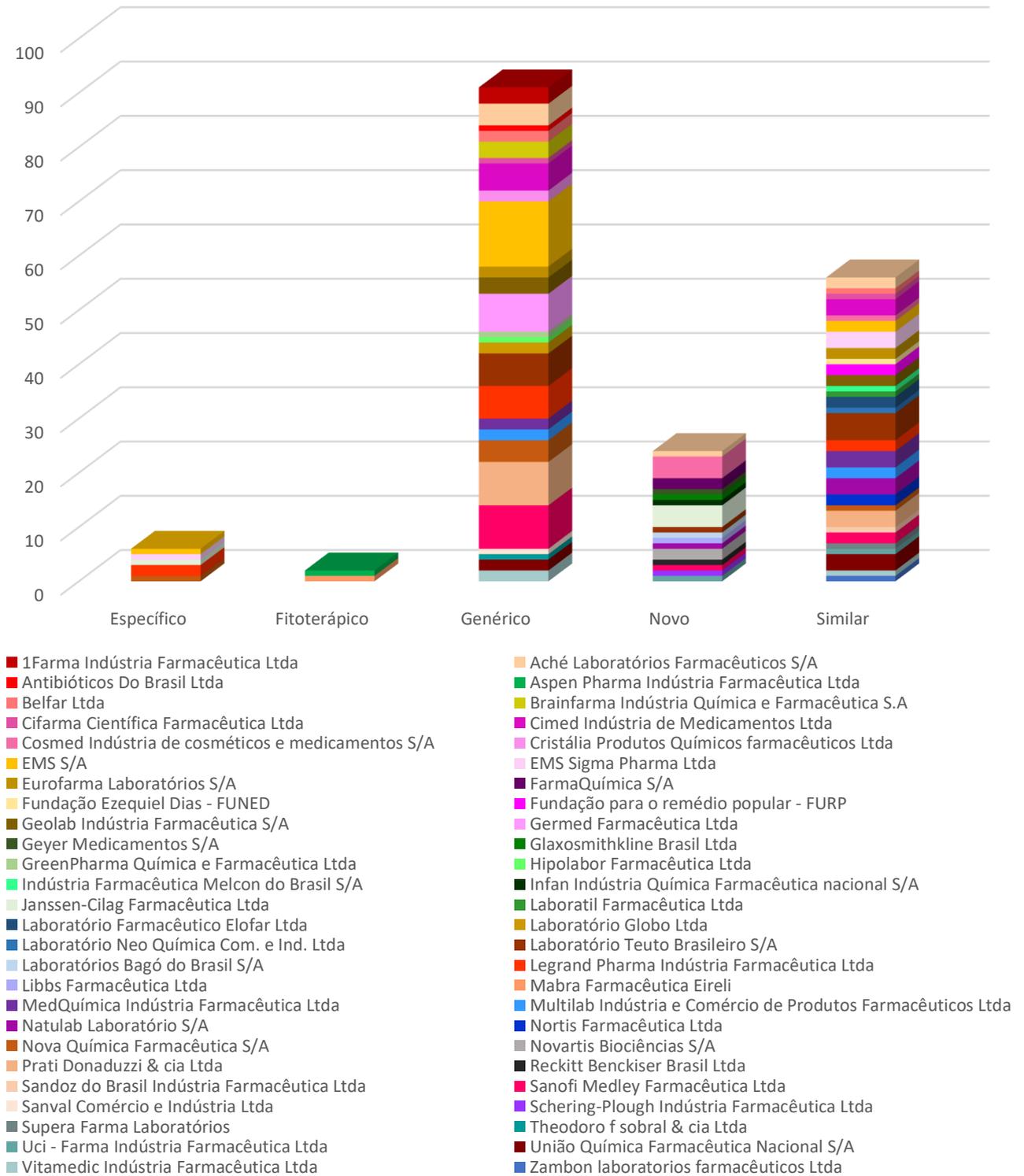
Com base no número de produtos registrados na Anvisa até 2021 conforme laboratório farmacêutico e categoria regulatória, representado nos gráficos 1 e 2 para suspensão oral e pó para suspensão oral, respectivamente, tem-se que as 179 suspensões orais pediátricas em forma farmacêutica líquida foram produzidas por 52 laboratórios, sendo as empresas farmacêuticas com maior representatividade em termos de produtos registrados EMS S/A (15), Teuto (12), Prati Donaduzzi (11) e Sanofi Medley (10). Destes 52 laboratórios, 16 registraram ao menos um produto como medicamento novo, 26 medicamentos genéricos e 30 registraram medicamentos similares. Por sua vez, as 73 apresentações de pós para suspensão oral pediátrica foram produzidas por 25 laboratórios, com destaque para as empresas farmacêuticas EMS S/A (13), Eurofarma Laboratórios S/A (7), Prati Donaduzzi (6) e Legrand Pharma Indústria Farmacêutica Ltda (5). Dos 25 laboratórios, apenas dois (GlaxoSmithKline Brasil Ltda, Farmoquímica S/A) registraram ao menos um produto como medicamento novo, 12 medicamentos genéricos e 19 registraram medicamentos similares.

Ainda com base nos dados dos apêndices A e B, foram elaborados os gráficos 3 e 4, nos quais se observam, respectivamente, as suspensões orais e os pós para suspensão de uso pediátrico registrados na Anvisa até 2021 conforme a categoria regulatória do medicamento e classe terapêutica do(s) fármaco(s).

O registro das suspensões orais pediátricas líquidas (n=179) se distribuiu entre as categorias regulatórias medicamento genérico (n=91), similar (n=56), novo (n=24), específico (n=6) e fitoterápico (n=2). Por sua vez, o registro dos pós para suspensão oral pediátrica (n=73) se distribuiu unicamente entre as categorias regulatórias medicamento similar (n=35), genérico (n=34) e novo (n=4).

Observa-se em ambos os gráficos, maior número de laboratórios que registraram produtos similares em detrimento dos medicamentos genéricos, apesar do número de produtos

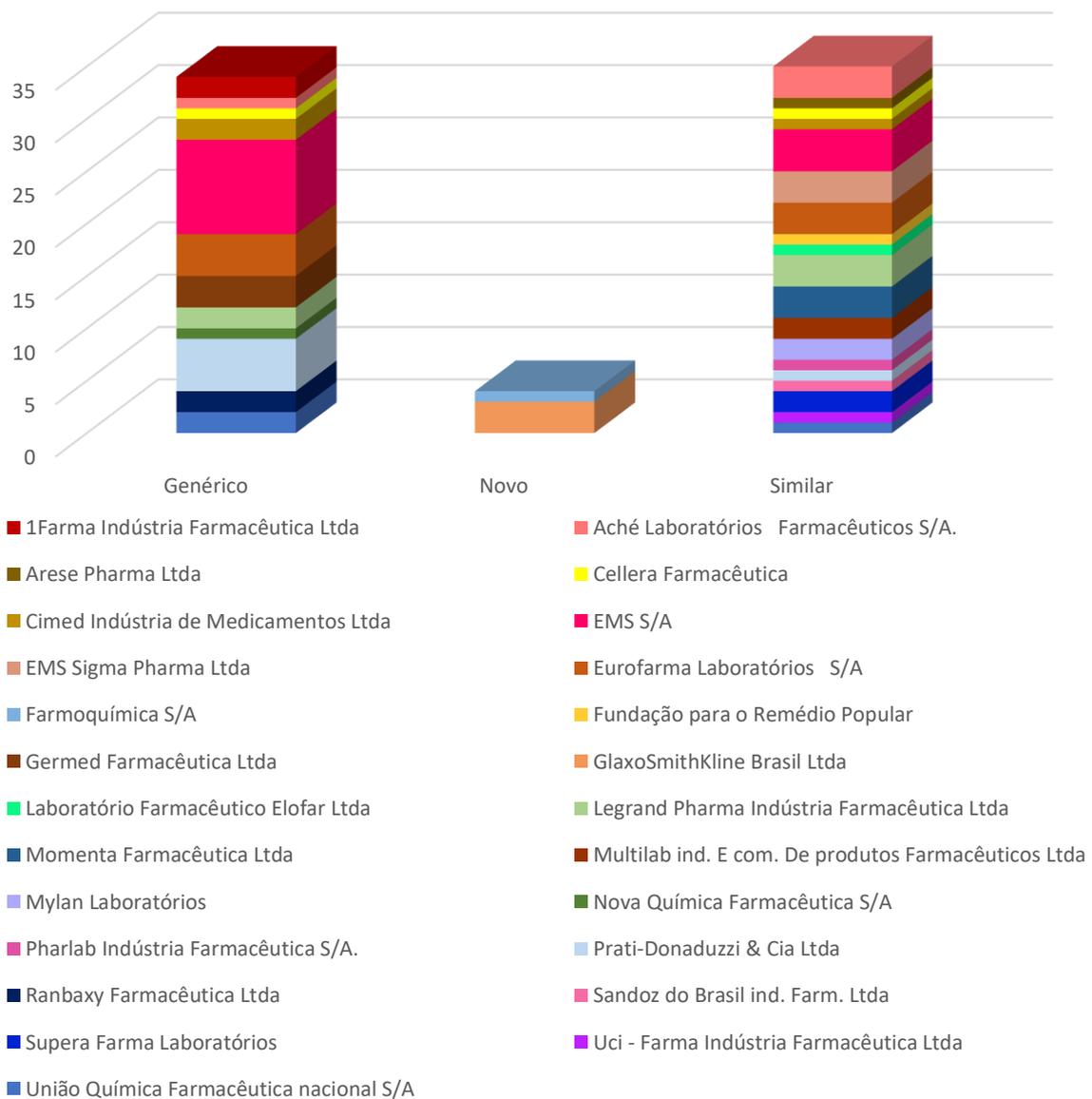
Gráfico 1 – Número de produtos do tipo suspensão oral (forma farmacêutica líquida) para uso pediátrico conforme categoria regulatória do registro e laboratório fabricante e sua respectiva quantidade



genéricos registrados ser equiparável ou maior. Isso pode estar relacionado a uma estratégia de reserva de mercado, visto que os produtos similares são identificados por nome comercial

associado a um determinado fabricante. O uso do nome comercial de um medicamento similar em uma prescrição implica na impossibilidade de sua substituição por outro similar ou por qualquer genérico, sendo admissível apenas sua substituição pelo medicamento de referência, o qual apresenta maior custo. Por outro lado, o maior número de medicamentos genéricos registrados pode estar relacionado ao alcance de maior parcela da população, visto seu menor custo, devem custar 35% menos do valor do medicamento de referência (MALHEIROS, 2021).

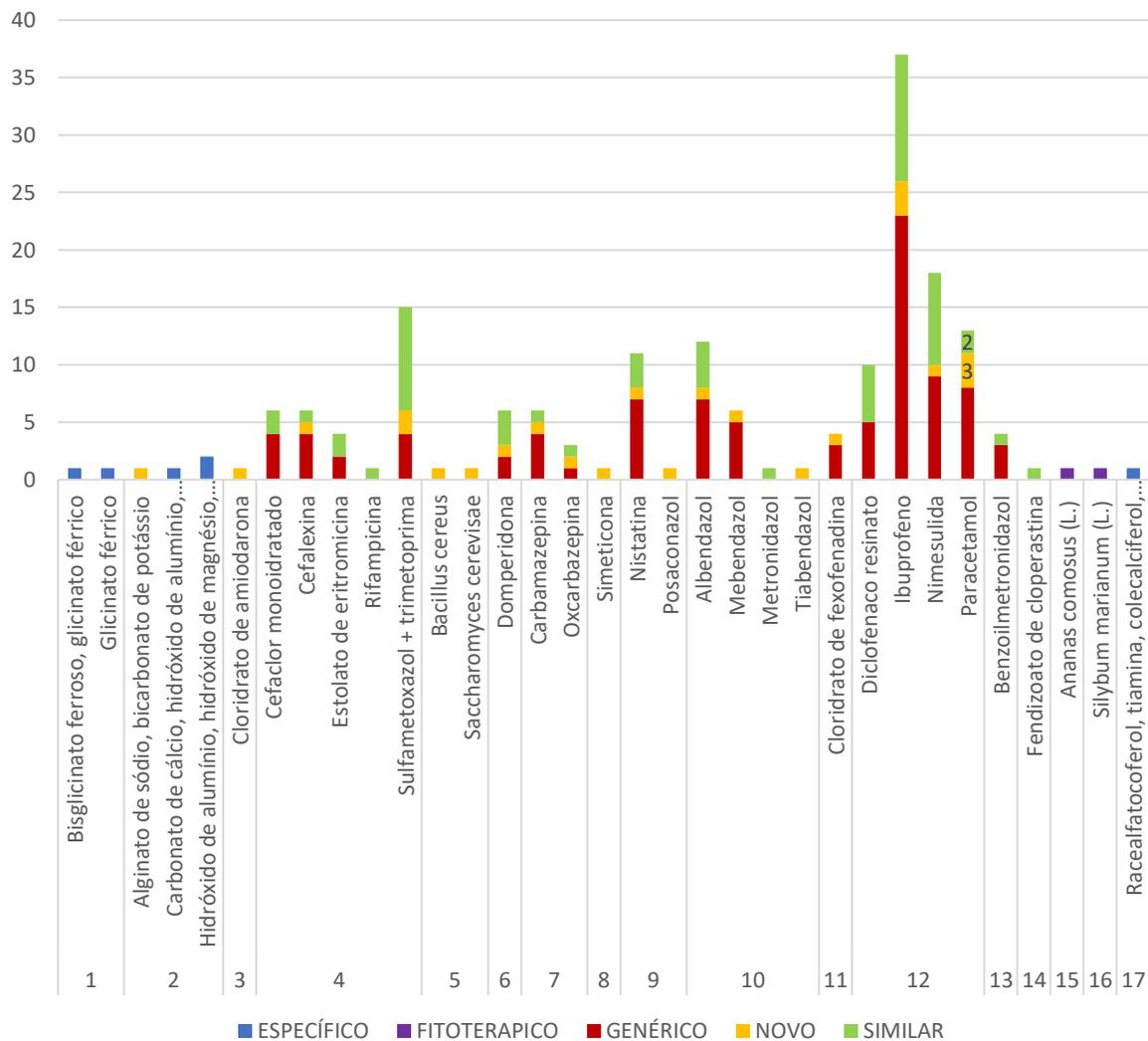
Gráfico 2 – Número de produtos do tipo pó para suspensão oral uso pediátrico conforme categoria regulatória do registro e laboratório fabricante e sua respectiva quantidade



Esta diferença de custo do medicamento genérico em relação ao medicamento de referência se deve à substituição dos ensaios pré-clínicos e clínicos por estudos de equivalência

farmacêutica e bioequivalência e ao menor investimento em propaganda, visto que os medicamentos genéricos são produzidos após a expiração ou renúncia da proteção patentária do medicamento novo eleito como medicamento de referência (BRASIL, 2002). Por se tratar de um medicamento novo, o medicamento de referência é submetido à ensaios pré-clínicos e clínicos durante seu desenvolvimento. Os testes pré-clínicos são realizados *in vitro* e em animais para avaliar a segurança, a atividade biológica e a formulação (QUENTAL; FILHO, 2006).

Gráfico 3 - Suspensões orais pediátricas registradas no Brasil até 2021, segundo a categoria regulatória do produto e a classe terapêutica do(s) fármaco(s).



1- Antianêmicos

2- Antiácidos e antiulceroso

3- Antiarrítmicos

4- Antibacterianos

5- Antidiarreico

6- Antiemético

7- Antiepiléticos

8- Antifiséticos intestinais

9- Antifúngicos

10- Anti-helmínticos

11- Anti-histamínicos

12- Analgésicos/AINEs

13- Antiprotozoários

14- Antitussígenos

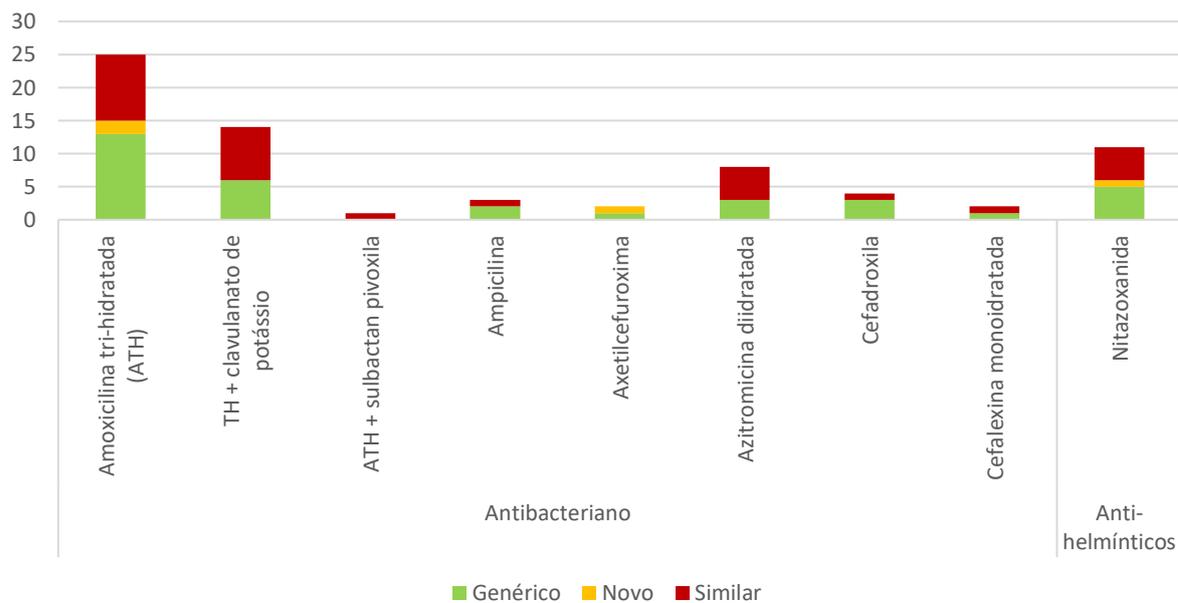
15- Expectorante

16- Fitoterápico

17- Polivitamínico

Os ensaios clínicos são pesquisas conduzidas em seres humanos com o objetivo de descobrir os efeitos clínicos e/ou farmacológicos (farmacodinâmica), identificar reações adversas e/ou estudar a farmacocinética (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) de um medicamento a fim de verificar sua segurança e eficácia (BRASIL, 2015). Os custos destes ensaios representam mais da metade dos custos totais do desenvolvimento do medicamento novo (QUENTAL; FILHO, 2006).

Gráfico 4 - Pós para suspensões orais pediátricas com registrados no Brasil até 2021, segundo a categoria regulatória do produto e a classe terapêutica do(s) fármaco(s)



Com o intuito de assegurar à população produtos farmacêuticos de qualidade, eficazes e seguros com um menor custo e de fomentar o acesso da população a esses produtos, foi publicada em 1999 a lei dos medicamentos genéricos. Com base na lei 9.787, o registro do medicamento genérico dispensa os ensaios clínicos por requerer sua comparação com o medicamento de referência para constatação de equivalência farmacêutica e de bioequivalência (BRASIL, 2002; 1999).

Os estudos de equivalência farmacêutica consistem na submissão dos medicamentos genérico e de referência à testes farmacopeicos para assegurar qualidade equiparável. Por sua vez, o estudo de bioequivalência consiste em submeter os medicamentos à ensaios com seres humanos para constatação de biodisponibilidades comparáveis, ou seja, que a velocidade e a extensão de absorção do fármaco a partir das formulações dos medicamentos genérico e de referência sejam semelhantes, o que decorre da análise das curvas de concentração plasmática

em função do tempo. O fármaco presente na circulação a partir de medicamentos bioequivalentes alcançará os receptores de forma semelhante, resultando em um mesmo potencial de efeitos terapêuticos e adversos, portanto, equivalente eficácia e segurança (QUENTAL; FILHO, 2006; ARAUJO *et al.*, 2010). Esta exigência se iniciou a partir do ano de 2003, para que os medicamentos similares se tornassem intercambiáveis com o medicamento de referência (BRASIL, 2003).

O baixo número de produtos registrados nas categorias regulatórias medicamentos específicos e fitoterápicos deve-se a particularidade destes medicamentos. Desta forma, poucos laboratórios farmacêuticos produzem tais categorias, sendo as mais comuns genéricos e similares. Soma-se a isso, as dificuldades para o controle de qualidade e a comprovação de segurança e eficácia devido à complexidade química dos constituintes dos medicamentos específicos e dos derivados de fármacos vegetais no caso dos fitoterápicos (NETTO *et al.*, 2006).

Fármacos de 17 e duas classes terapêuticas tiveram produtos registrados como suspensão oral pediátrica e pó para suspensão oral, respectivamente. Este dado, se explica pelo fato de a formulação em pó para reconstituição constituir alternativa à preparação líquida, no caso de fármacos instáveis em água ou quando for a forma mais conveniente para dispensar fármacos de alta dose (AULTON; TAYLOR, 2016).

Quanto ao número de constituintes ativos das suspensões orais pediátricas disponibilizadas como forma farmacêutica líquida, excetuando as classes terapêuticas dos antiácidos (2 ou 3) e dos polivitamínicos (8), em que se observou a combinação de dois ou mais constituintes ativos, as suspensões orais das demais classes terapêuticas eram constituídas majoritariamente (antianêmicos, antibacterianos) ou exclusivamente (todas as demais classes) por um fármaco. Em relação aos produtos do tipo pós para suspensão oral, os medicamentos da classe terapêutica anti-helmínticos eram constituídos por apenas um fármaco e da classe antibacterianos, apenas duas das 10 preparações farmacêuticas eram constituídas por uma combinação de dois fármacos.

A partir do levantamento destes produtos pediátricos com registro vigente na Anvisa em 2021, constatou-se maior representatividade das suspensões orais registradas em apresentação líquida (71,2%) em relação aos pós para suspensão oral (28,8%), motivo pelo qual fármacos de uma das classes terapêuticas dos produtos do primeiro grupo foram selecionados para estudo dos aspectos biofarmacêuticos. Por sua vez, ao se analisar o número de suspensões orais pediátricas com registro em cada classe terapêutica disponível para comercialização, tem-se que os analgésicos/anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), os antibacterianos e anti-

helmínticos corresponderam, respectivamente, a 43,3%, 18,5% e 11,6% do total de medicamentos.

Desta forma, os fármacos analgésicos/AINEs das suspensões orais pediátricas foram objeto de estudo deste trabalho. Além da concentração, classe regulatória e fabricante de cada medicamento contendo os fármacos analgésicos/AINEs diclofenaco resinato (n=10), ibuprofeno (n=37), nimesulida (n=18) e o fármaco analgésico paracetamol (n=14), o apêndice C deste trabalho traz informação dos excipientes presentes na formulação destas suspensões orais. As 79 apresentações de suspensão oral pediátrica anti-inflamatória disponíveis para comercialização no Brasil foram produzidas por 22 laboratórios farmacêuticos e registradas como medicamento novo (6), similar (28) e genérico (45). De seis destas 79 apresentações, a bula não estava disponível na página eletrônica da Anvisa nem do fabricante. Desta forma, consta no apêndice C dados de excipientes de apenas 73 medicamentos.

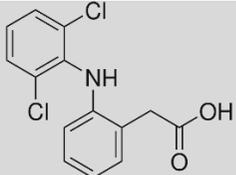
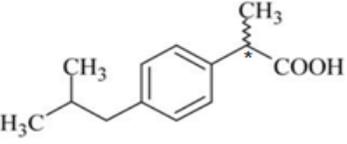
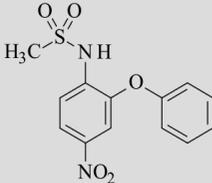
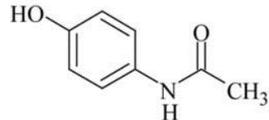
5.2 Características físico-químicas dos IFAs analgésicos/AINEs das suspensões orais pediátricas

Os dados das características físico-químicas dos IFAs analgésicos/AINEs, capazes de impactar nos estudos biofarmacêuticos das suspensões orais pediátricas estão apresentados na Tabela 3.

A massa molecular do fármaco afeta a concentração deste em solução nos fluidos gastrointestinais devido ao mecanismo de transporte através do epitélio absorptivo gastrointestinal (STORPIRTIS *et al.*, 2011; AULTON; TAYLOR, 2016). Em geral, os analgésicos/AINEs atravessam a membrana do epitélio celular por difusão passiva, o que requer preferencialmente uma massa molecular de menos de 500 mg/mol (AULTON; TAYLOR, 2016). Os fármacos deste estudo apresentaram massa molecular variando entre 151,1 mg/mol (paracetamol) e 308,3 mg/mol (nimesulida), portanto compatível ao transporte pelo mecanismo referido e sem comprometimento da eficiência de absorção.

Além disso, a massa molecular está relacionada ao tamanho da molécula, fármacos menores apresentam maior área superficial e, portanto, sua solubilidade é favorecida. Esta informação condiz com os resultados de solubilidade em meios simulando o pH do trato gastrointestinal relatados na literatura para os analgésicos/AINEs deste estudo, sendo os maiores valores observados para o paracetamol (17,4–21 mg/mL) e os menores para a nimesulida ($5,5 \times 10^{-3}$ a 85×10^{-3} mg/mL) (SHAW, 2005; GÜLSÜN, 2012).

Tabela 3 – Características dos IFAs analgésicos/AINEs das suspensões pediátricas orais líquidas registradas na Anvisa até 2021

P.A	Estrutura química (Massa molecular; volume)	Densidade (g/cm ³) ^A	Polimorfos	Solubilidade, mg/mL (meio; °C)	Coefficiente de partição octanol-água (logP _{o/w})	Constante de dissociação (pK _a)	Referências
Diclofenaco resinato	 (296,1; 238,7)	1,4	2	2,4×10 ⁻³ (água, 25)	4,5	4,1	2
Ibuprofeno	 (206,3; 211,2)	1,0	2	2×10 ⁻² (água, 25) 5,8×10 ⁻² (HCl pH 1,2; 37) 5,8×10 ⁻² (citro-fosfato pH 4; 37) 0,7 (fosfato pH 6; 37)	3,5	4,5	4;6;10
Nimesulida	 (308,3; 248,17)	1,5	2	5,5×10 ⁻³ (água, 25) 8,2×10 ⁻³ (HCl pH 1,2; 37) ~18×10 ⁻³ (bifalato pH 4,6; 37) ~85×10 ⁻³ (fosfato pH 6,8; 37)	1,8	6,4	1;2;3;5;9
Paraceta- mol	 (151,1; 140,01)	1,3	3	17,4 (água; 30) 21,0 (HCl pH 1,2; 37) 19,5 (citro-fosfato pH 4,0; 37) 20,9 (fosfato pH 7,0; 37)	0,5	9,4	4;5;7;8;10;11

P.A: princípio ativo; * carbono quiral, A: dados *in silico* programa Molinspiration

FORTE: 1: ROCHA *et al.*, 2019; 2: KING *et al.*, 2011; 3: GÜLSÜN *et al.*, 2012; 4: OH *et al.*, 2016; 5: PAULETTO *et al.*, 2021; 6: RAINSFORD, 2006; 7: GRANBERG; RASMUSON, 1999; 8: SANTOS *et al.*, 2014; 9: SEEDHER; BHATIA, 2003; 10: SHAW *et al.*, 2005, 11: TELFORD *et al.*, 2016

O volume destes fármacos variou de $140,1\text{\AA}^3$ (paracetamol) a $248,17\text{\AA}^3$ (nimesulida). A densidade absoluta destes IFAs variou de $1,0\text{ g/cm}^3$ (ibuprofeno) a $1,5\text{ g/cm}^3$ (nimesulida). O paracetamol e o ibuprofeno apresentaram menor valor de volume e densidade que o diclofenaco resinato e a nimesulida, implicando em menor diâmetro e maior área de superfície para contato com o solvente, e, conseqüentemente, em uma maior solubilidade em água dos primeiros em relação aos últimos. Porém, estes não são os únicos fatores que afetam a solubilidade e, por conseguinte a dissolução e biodisponibilidade (MOLINSPIRATION, 2021).

Com exceção do paracetamol ($\log P_{o/w}$ 0,5), todos os fármacos em estudo apresentaram um valor de $\log P_{o/w}$ superior a 1,5, indicando distribuição nas membranas superior a mínima, sendo que o valor de $\log P_{o/w}$ acima de 3 para o diclofenaco resinato e ibuprofeno indica que são fármacos muito lipossolúveis, mais precisamente o $\log P_{o/w}$ entre 2 e 4 do ibuprofeno sugere uma absorção adequada, e o valor de $\log P_{o/w}$ acima de 4 para o diclofenaco resinato sugere maior probabilidade de ser suscetível ao metabolismo e à depuração biliar (STORPIRTIS *et al.*, 2011).

Como mencionado anteriormente, os fármacos são ácidos ou bases fracas e seu grau de absorção dependerá do seu pK_a e do pH do local de absorção. O diclofenaco resinato e o ibuprofeno são fármacos que apresentam o pK_a entre 0 e 4,5, sendo assim ácidos fortes (KING *et al.*, 2011; OH *et al.*, 2016). No fluido gástrico pH 1,2, estes fármacos estarão predominantemente não ionizados (99,87% e 99,95%, valores calculados) e no fluido intestinal pH 6,8, ionizados (99,80% e 99,50%, valores calculados). Isso significa que, estes fármacos estarão mais aptos à absorção no estômago, uma vez que membranas gastrointestinais são mais permeáveis às formas não ionizadas dos fármacos que às ionizadas. O mesmo raciocínio é válido para a nimesulida e o paracetamol, porém este último cujo pK_a é 9,4, é um fármaco ácido mais fraco, de acordo com a tabela 2, e terá sua absorção favorecida em meio ligeiramente alcalino (intestino delgado), devido ainda nestas condições de pH sua forma não ionizada predominar sobre a forma ionizada (AULTON; TAYLOR, 2016).

Com exceção do diclofenaco resinato, cuja solubilidade relatada foi apenas em água, os demais fármacos tiveram a solubilidade relatada em meios simulando as condições de diferentes porções do trato gastrointestinal quanto ao pH 1,2 (estômago), 4–4,6 (jejuno) e 6–7 (íleo). Conforme esperado, observou-se uma tendência ao aumento da solubilidade dos fármacos ibuprofeno e nimesulida com aumento do pH. Contudo, quando o pH do meio simulado superou o valor do pK_a dos fármacos, o aumento da solubilidade do ibuprofeno (12 vezes, pH 6) e da nimesulida (4,7 vezes, pH 6,8) foi mais evidente, o que é explicado pelo fato de que em tais

condições, os fármacos estarão predominantemente na forma ionizada (96,93% e 71,53%, valores calculados), a qual é mais solúvel em meio aquoso (AULTON; TAYLOR, 2016). As solubilidades do paracetamol nos meios simulando diferentes pH apresentaram valores muito próximos, variando de 17,4 mg/mL a 21 mg/mL, seguindo-se a mesma linha do raciocínio anterior, tem-se que o pH de todas as condições simuladas foram inferiores ao pK_a do paracetamol (9,4), portanto favorecendo sempre o predomínio da forma não ionizada do fármaco (STORPIRTIS *et al.*, 2011). Além deste aspecto e do tamanho da molécula do fármaco, a solubilidade pode ser influenciada pela existência de formas polimórficas (AULTON; TAYLOR, 2016). As porcentagens de ionização e não ionização não foram obtidos da literatura científica.

Em relação ao polimorfismo, o ibuprofeno e a nimesulida apresentam dois polimorfos, as formas I e II, sendo a última a forma metaestável destes fármacos (DEROLLEZ *et al.*, 2010; SANPHUI *et al.*, 2011). Um polimorfo metaestável geralmente exibe uma taxa de dissolução maior do que o polimorfo estável correspondente. Como consequência, a forma polimórfica metaestável de um fármaco pouco solúvel pode apresentar um aumento de biodisponibilidade quando comparada à forma polimórfica estável (AULTON; TAYLOR, 2016). Há relato na literatura de que a forma I da nimesulida e do ibuprofeno sejam comumente utilizadas na indústria farmacêutica (WILLIAMNS *et al.*, 2012; ROCHA, *et al.*, 2019). Por sua vez, o paracetamol apresenta três modificações de cristais de acordo com a literatura científica, um monoclínico (forma I), um ortorrômbico (forma II), e uma fase instável (forma III), que só pode ser estabilizada sob certas condições, sendo a forma II a metaestável (TSAPATSARIS *et al.*, 2014). Há registro na literatura de que a forma I, monoclínica do paracetamol é usualmente adquirida pelas indústrias farmacêuticas (BASHPA *et al.*, 2014; LEE, 2014).

Dos analgésicos/AINEs em estudo, o ibuprofeno é o único que apresenta um carbono quiral em sua estrutura química conferindo-lhe propriedades ópticas. A atividade anti-inflamatória deste fármaco é atribuída ao enantiômero S (+), uma vez que seu enantiômero R (-) é desprovido da capacidade de inibição da síntese de prostaglandinas, sendo, portanto, farmacologicamente ineficaz como agente anti-inflamatório *in vivo*. Contudo, o ibuprofeno é comercializado na forma de racemato, pelo fato de que no organismo o isômero inativo R (-) sofre inversão quiral unidirecional ao enantiômero farmacologicamente ativo S (+) (LIMA, 1997).

5.3 Adjuvantes farmacêuticos das suspensões orais pediátricas contendo IFAs analgésicos/AINEs

Da análise dos dados do apêndice C, foi possível identificar 45 insumos nas 73 formulações das suspensões orais pediátricas contendo IFAs da classe dos analgésicos/AINEs. Os insumos foram classificados de acordo com a função desempenhada na formulação e para cada classe de adjuvante farmacêutico observou-se o número de insumos correspondente, estes dados estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4. Distribuição dos adjuvantes farmacêuticos das suspensões orais pediátricas contendo fármacos analgésicos/AINEs de acordo com a função na formulação

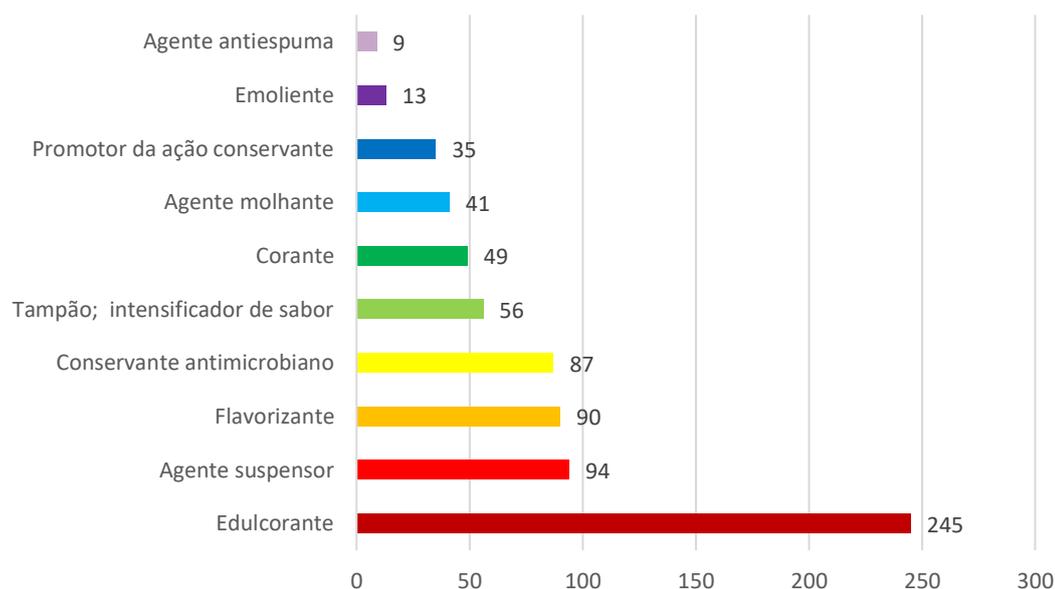
Função do adjuvante farmacêutico	Adjuvantes utilizados	Quantidade (___%)
Flavorizante	aroma artificial de frutas roxas, acerola, açúcar, bala, baunilha, cereja, doce de leite, framboesa, morango, pêssgo, salada de frutas e frutas vermelhas, tutti-frutti	13 (29)
Edulcorante	acesulfame potássico, ciclamato de sódio, glicerol, manitol, sacarina sódica, sorbitol, sucralose e xarope de frutose de milho.	8 (18)
Corante	amarelo crepúsculo, vermelho 40 solúvel, vermelho allura, vermelho de eritrosina, vermelho de ponceau e dióxido de titânio.	6 (13)
Agente suspensor	carmelose sódica, celulose microcristalina, dióxido de silício, goma xantana, silicato de alumínio e magnésio	5 (11)
Conservante antimicrobiano	álcool metílico, benzoato de sódio, parabenos (metil/propil)	3 (7)
Antioxidante	butil-hidroxianisol, butil-hidroxitolueno	2 (4)
Emoliente	petrolato líquido, óleo de rícino hidrogenado etoxilado	2 (4)
Tampão; intensificador de sabor	ácido cítrico, citrato de sódio	2 (4)
Agente molhante	laurilsulfato de sódio, polissorbato 80	2 (4)
Agente antiespuma	simeticona	1 (2)
Promotor (ação conservante)	Propilenoglicol	1 (2)

Fonte: ROWE, R.C., SHESKEY, P.J., QUINN, M.E., 2009; ALLEN JR; POPOCVICH; ANSEL, 2013; AULTON; TAYLOR, 2016

Os flavorizantes, edulcorantes e corantes responderam por 63% dos insumos identificados. Esta porcentagem é justificada devido à necessidade de tornar as características organolépticas destes medicamentos mais adequada para as crianças, e assim favorecer sua aceitação (AULTON; TAYLOR, 2016).

A frequência do uso de cada adjuvante farmacêutico, de acordo com a função desempenhada nas 73 formulações de suspensão oral pediátrica, está apresentada no gráfico 5.

Gráfico 5. Frequência do uso dos adjuvantes farmacêuticos nas suspensões orais pediátricas de acordo com sua função



Os edulcorantes, agentes suspensores e flavorizantes foram os mais empregados e corresponderam a 34%, 13% e 12% dos adjuvantes farmacêuticos listados, respectivamente. A frequência de citação de edulcorantes, agentes suspensores, flavorizantes e conservantes superou o número de produtos registrados, este fato deve-se ao uso de pelo menos dois agentes de uma das referidas classes de adjuvantes em algumas das formulações. No caso dos edulcorantes, a frequência superou o número de formulações em mais três vezes, o que decorreu do uso de dois ou mais destes agentes nas formulações. Isto se justifica pela necessidade de adequação do produto ao paladar das crianças (AULTON; TAYLOR, 2016).

Sacarina sódica (59), sorbitol (55) e ciclamato de sódio (51) foram os edulcorantes mais utilizados, sendo citados na formulação de suspensões orais de todos os fármacos analgésicos/AINEs, conforme se pode observar na tabela 5, na qual consta a frequência do emprego de um determinado edulcorante nas suspensões orais para uso pediátrico conforme

fármaco analgésico/AINEs. A informação da tabela 5 explicita a elevada frequência no gráfico 5.

Tabela 5 – Frequência de emprego de determinado edulcorante nas suspensões orais para uso pediátrico conforme fármaco analgésico/AINEs.

Edulcorante	Frequência absoluta por fármaco (n° medicamentos)				Frequência relativa %
	Diclofenaco resinato (9)	Ibuprofeno (35)	Nimesulida (17)	Paraceta-mol (12)	
Sacarina sódica	6	33	14	6	24,1
Sorbitol	1	32	10	12	22,4
Ciclamato de sódio	5	28	13	5	20,8
Glicerol	0	30	3	9	17,1
Sucralose	0	23	0	7	12,2
Xarope de frutose	0	0	0	4	1,6
Acessulfame potássico	0	2	0	0	0,8
Manitol	0	2	0	0	0,8

A sacarina sódica é um adoçante artificial, não metabolizado pelo organismo, cujo poder adoçante supera aquele da sacarose em 300-600 vezes. Uma desvantagem é a possibilidade de sabor amargo residual quando empregada em excesso. A sacarina sódica pode induzir reações cutâneas, tais como prurido, urticária e reações de fotossensibilidade, além de náusea, diarreia. A dose diária não deve exceder 2,5 mg/kg (CARDELLO *et al.*, 2000; ARAUJO; BORIN, 2012; ROUAZ *et al.*, 2021).

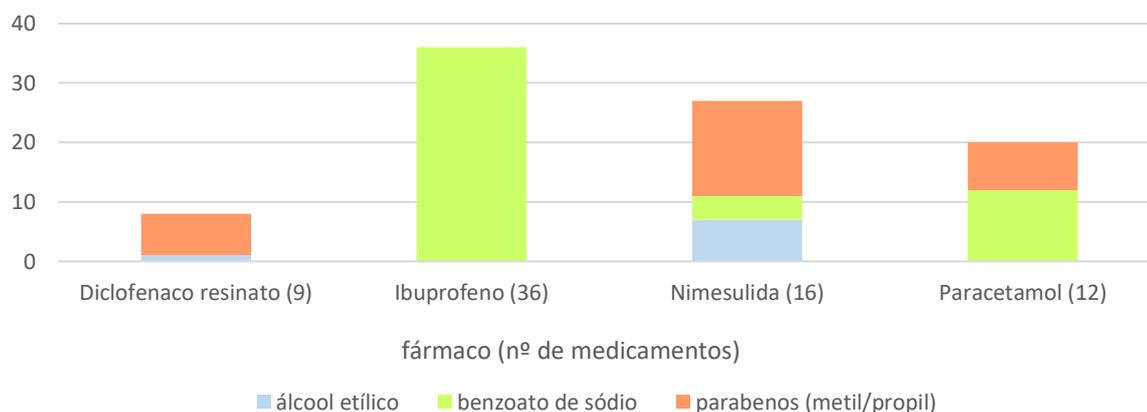
O sorbitol é um monossacarídeo que não é absorvido pelo trato digestivo e é portanto, considerado seguro em pacientes pediátricos, embora seja laxante em altas doses. O sorbitol por ser metabolizado em frutose, deve ser evitado em crianças com intolerância à frutose e hipoglicemia. Em formulações pediátricas, a quantidade de sorbitol é limitada a 0,3 mg/kg (ROUAZ *et al.*, 2021).

O sorbitol é capaz de reduzir o tempo de trânsito do intestino delgado prejudicando a biodisponibilidade de fármacos preferencialmente absorvidos nessa porção do intestino. O aumento do influxo e da motilidade do fluido gastrointestinal pode causar tempo insuficiente para a absorção do medicamento na região intestinal proximal e conduzir a maioria dos medicamentos para a região distal, onde a permeabilidade é relatada como menor em comparação com o local proximal (CHEN *et al.*, 2006).

O ciclamato de sódio é 30 vezes mais doce que a sacarose, porém sem o sabor amargo da sacarina. Quando ingerido em grandes quantidades, podem causar fotossensibilização, eczema e dermatites (ARRUDA; MARTINS; AZOUBEL, 2003; BALBANI; STELZER; MONTOVANI, 2006).

Os conservantes antimicrobianos estão presentes em todas as formulações de suspensão oral para uso pediátrico e a frequência de seu emprego está apresentada no gráfico 6.

Gráfico 6 - Frequência do emprego dos conservantes antimicrobianos nas formulações de suspensão oral para uso pediátrico de fármacos analgésicos/AINEs registrados na Anvisa até 2021



O benzoato de sódio representa 56% da categoria dos conservantes. Com exceção das suspensões de diclofenaco resinato, o benzoato de sódio foi citado como constituinte da formulação de todas as suspensões dos analgésicos/AINEs paracetamol e ibuprofeno e em 25% das formulações de nimesulida. Não foi encontrado na literatura a justificativa para as formulações de diclofenaco resinato não empregarem benzoato de sódio. O benzoato de sódio apresenta atividade máxima em soluções fracamente ácidas de pH 4,5 e é inativado em valores de pH maiores que 5. O benzoato de sódio pode causar urticárias de contato e outras alergias. Em crianças prematuras seu uso é contraindicado pois apresenta risco de acidose metabólica e icterícia (ROUAZ *et al.*, 2021). A dose diária máxima recomendada é 5 mg/kg de peso corporal (NAIR, 2001).

Os parabenos somente não foram citados nas bulas das suspensões orais do analgésico/AINEs ibuprofeno, para os demais fármacos constou a menção destes conservantes em 100%, 78% e 67% das suspensões de nimesulida, diclofenaco resinato e paracetamol, respectivamente. A interação entre ibuprofeno e parabenos presentes em uma formulação foi relatada na literatura (TURK *et al.*, 2015). Os parabenos são utilizados devido ao seu amplo

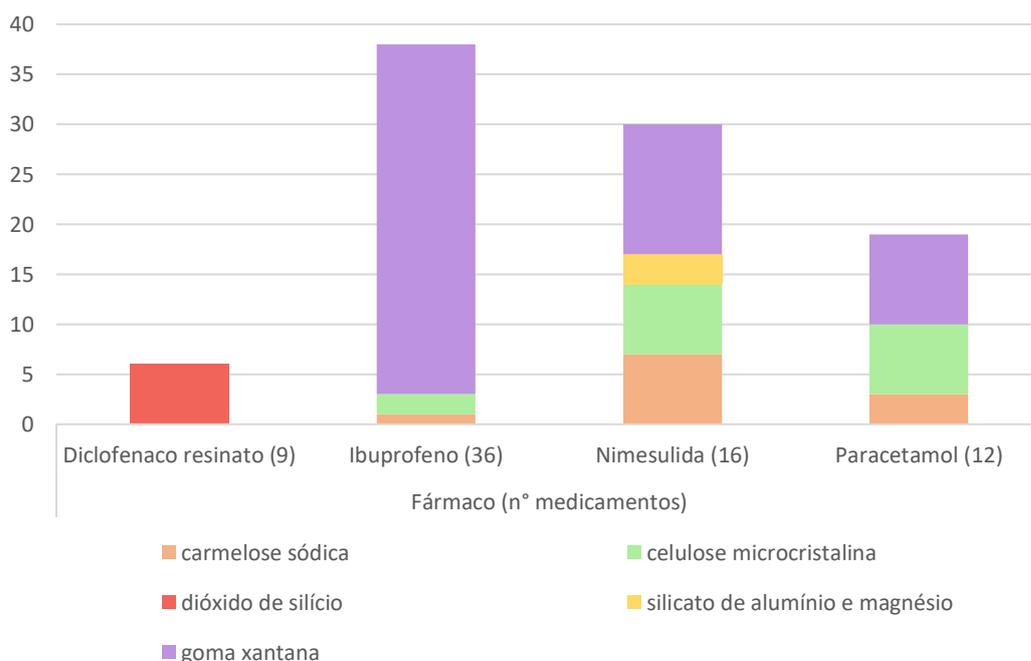
espectro antimicrobiano e sua eficácia em uma ampla faixa de pH, entre 4 e 8. A dose diária máxima recomendada é 10 mg/kg de peso corporal. Estas substâncias podem produzir uma reação de hipersensibilidade cruzada em pacientes alérgicos à aspirina, devido ao seu principal metabólito ácido hidroxiparabenzoico possuir estrutura muito semelhante à aspirina (ROUAZ *et al.*, 2021).

A Academia Americana de Pediatria não recomenda o uso de conservantes em preparações pediátricas devido a imaturidade do sistema metabólico em crianças menores de três anos. Essa falta de maturação pode levar ao acúmulo de conservantes no fígado, fato que aumenta o risco de colapso cardiovascular, além de produzir reações inespecíficas ou mesmo alergias (ROUAZ *et al.*, 2021).

Os agentes suspensores foram a terceira classe de adjuvantes farmacêuticos mais citados nas formulações de suspensões orais pediátricas dos fármacos analgésicos/AINEs.

No gráfico 7 são apresentados os agentes suspensores empregados nas formulações de suspensão oral para uso pediátrico contendo fármacos analgésicos/AINEs registrados na Anvisa até 2021.

Gráfico 7 – Frequência do emprego dos agentes suspensores nas formulações de suspensão oral para uso pediátrico de fármacos analgésicos/AINEs com registro na Anvisa 2021



A goma xantana (61,2%), a celulose microcristalina - CMC (16,1%) e a carmelose sódica (11,8%) se destacam entre os agentes suspensores que foram listados como constituintes

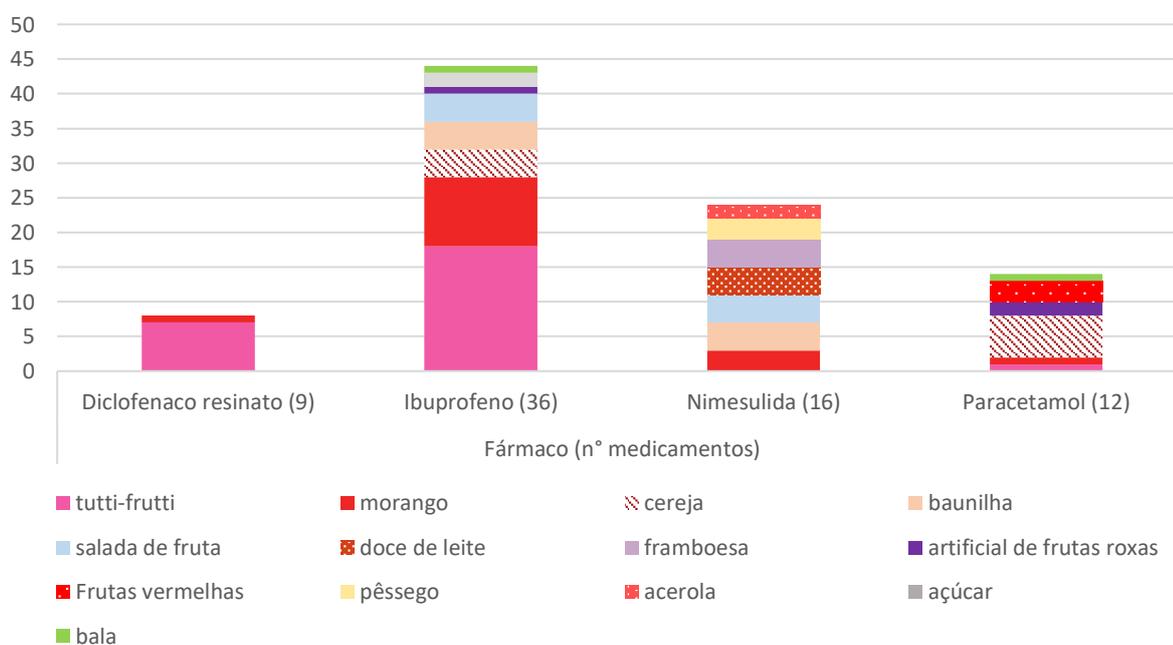
das formulações de suspensões orais de fármacos analgésicos/AINEs para uso pediátrico.

O uso do dióxido de sílcio foi mencionado exclusivamente nas formulações contendo diclofenato (resinato). A menção à presença da goma xantana na formulação constou na bula de 57 (78%) medicamentos dos fármacos analgésicos/AINEs em estudo, excetuando o diclofenaco (resinato).

A goma xantana, CMC e carmelose sódica são consideradas como produtos relativamente não tóxicos e não irritantes (ROWE, R.C., SHESKEY, P.J., QUINN, M.E., 2009). A ingestão diária aceitável estimada de goma xantana foi definido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em até 10 mg/kg de peso corporal, por não ser absorvida sistemicamente após a administração oral (ROUAZ *et al.*, 2021). Para a carmelose sódica, não consta especificação da ingestão diária aceitável (ROWE, R.C., SHESKEY, P.J., QUINN, M.E., 2009).

Os flavorizantes foram os adjuvantes farmacêuticos que apresentaram uma maior variedade de insumos como visto na tabela 4. Isso se explica pela necessidade deste tipo de produto requer adjuvantes que além de despertar o paladar infantil, melhorem as características organolépticas do produto (AULTON; TAYLOR, 2016). O gráfico 8 apresenta os flavorizantes mais citados nas suspensões orais pediátricas de fármacos analgésicos/AINEs.

Gráfico 8. Frequência do emprego dos flavorizantes nas formulações de suspensão oral para uso pediátrico de fármacos analgésicos/AINEs com registro na Anvisa em 2021



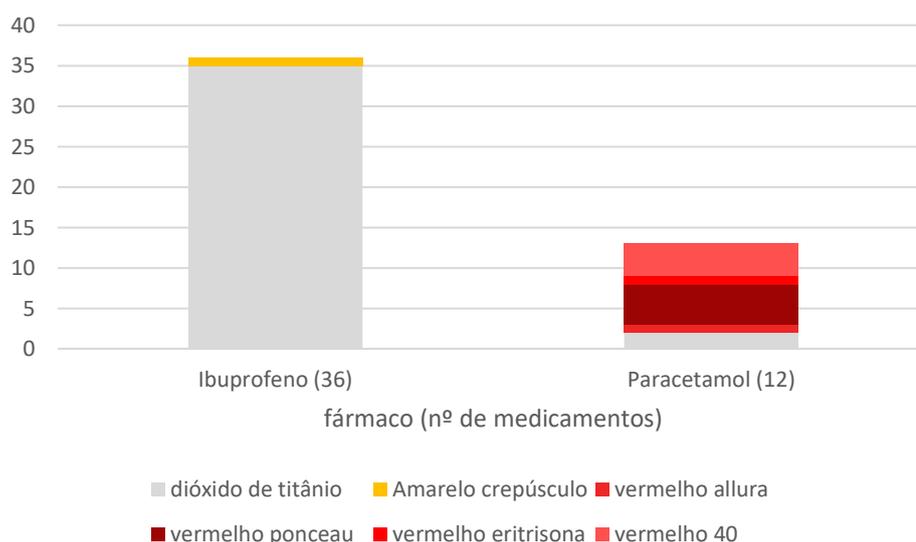
Os dados sugerem uma maior preferência das crianças pelos sabores mais doces como tutti-frutti (29%), morango (17%) e cereja (11%). Os medicamentos contendo ibuprofeno (8), nimesulida (7), paracetamol (6) com registro na Anvisa em 2021 apresentaram uma maior variedade de sabor quando comparado às formulações contendo o fármaco diclofenaco resinato (2), o que pode estar relacionado ao menor número de suspensões registradas deste fármaco em relação aos demais.

As reações adversas devido aos flavorizantes são muito raras, devido a esses compostos serem empregados em concentrações ínfimas nos medicamentos (BALBANI; STELZER; MONTOVANI, 2006).

Além da característica como o sabor, a cor é complementar e deve ser condizente ao sabor da formulação, como por exemplo, o uso do corante vermelho em preparações com sabor morango ou cereja, e do corante rosa em suspensões com sabor tutti-frutti.

O gráfico 9 apresenta os corantes citados na formulação das suspensões orais pediátricas conforme fármaco analgésico/AINEs em estudo.

Gráfico 9 - Frequência do emprego dos corantes nas formulações de suspensão oral para uso pediátrico de fármacos analgésicos/AINEs com registro na Anvisa em 2021



Observa-se que apenas os medicamentos contendo ibuprofeno e paracetamol apresentaram corantes em suas formulações. O dióxido de titânio, exemplo de corante inorgânico, está presente em todos os medicamentos contendo ibuprofeno (BALBANI; STELZER; MONTOVANI, 2006). Este composto é geralmente considerado como um adjuvante não irritante e não tóxico (ROWE, R.C., SHESKEY, P.J., QUINN, M.E., 2009).

Por sua vez, o corante amarelo crepúsculo, presente em apenas um medicamento contendo ibuprofeno, pode provocar reações anafilactóides, angioedema, choque anafilático e púrpura (BALBANI; STELZER; MONTOVANI, 2006). Os medicamentos que contêm paracetamol apresentaram em suas formulações diferentes tonalidades de vermelho, condizentes aos flavorizantes utilizados, como cereja e frutas vermelhas. Os corantes vermelho 40, ponceau e eritrosina podem ser responsáveis por alterações no comportamento das crianças, tais como desatenção, impulsividade e hiperatividade (POLONIO; PERES, 2009).

Com exceção das suspensões de diclofenaco resinato, o ácido cítrico foi utilizado como tampão em todas as formulações das suspensões orais para uso pediátrico dos analgésicos AINEs ibuprofeno e nimesulida e em 91,6% das formulações contendo o analgésico paracetamol. Este adjuvante quando ingerido é absorvido e, geralmente, considerado um material não tóxico. No entanto, o uso excessivo ou frequente pode estar associado à erosão dos dentes (ROWE, R.C., SHESKEY, P.J., QUINN, M.E., 2009).

Na Tabela 6, são explicitados os adjuvantes das formulações das suspensões de analgésicos/AINEs dos medicamentos genéricos e similar(es) distintos daqueles das formulações das suspensões dos respectivos medicamentos de referência. Os dados para as suspensões dos medicamentos de referência, genéricos e similares do analgésico/AINE diclofenaco (resinato) não constam da tabela 6 devido ao registro do medicamento de referência estar cancelado na ANVISA desde novembro de 2020 (BRASIL, 2021).

Comparando a formulação do medicamento de referência do ibuprofeno com seus genéricos e também com seus similares as alterações de adjuvantes farmacêuticos mais comum foram em relação aos flavorizantes e edulcorantes. No caso dos edulcorantes, além da sacarina sódica presente na formulação do medicamento de referência, 16 (72,7%) dos medicamentos genéricos e seis (50) dos medicamentos similares apresentaram também o edulcorante sucralose. A sucralose tem um poder adoçante entre 100 e 300 vezes maior que a sacarose. Este edulcorante não é tóxico e nem irritante, porém não é considerado totalmente inerte, uma vez que altera a composição da microbiota do trato digestivo reduzindo a proporção de bactérias benéficas. Além disso, a baixa absorção da sucralose no trato gastrointestinal ocasiona o aumento da expressão de isoenzimas e transportadores que estão associados a reduções significativas na biodisponibilidade do fármaco, uma vez que ambos estão envolvidos na desintoxicação xenobiótica no intestino e fígado (ABOU-DONIA, 2008; SCHIFFMAN; ROTHER, 2013). Sua dose diária máxima é de 15 mg/kg de peso (ROUAZ *et al.*, 2021).

Tabela 6 – Diferenças das formulações dos medicamentos genéricos e similares em relação à formulação do medicamento de referência.

P.A.	Dose (mg/mL)	REFERÊNCIA	ADJUVANTES [laboratório]			
			GENÉRICO		SIMILAR	
			Não contém	Contêm	Não contém	Contêm
IBUPROFENO	50 ^a /100 ^b	Ácido cítrico	sacarina sódica	aroma artificial de frutas roxas	sorbitol	aroma artificial de morango
		Água	[2,13]	[3 ^b]	[17]	[15, 20]
		Aroma de tutti-frutti	aroma de tutti-frutti	aroma de baunilha, de fruta	aroma de tutti-frutti	aroma de baunilha, de cereja, LSS
		Benzoato de sódio	[2, 9 ^b ,11,14 ^b ,15 ^b ,18 ^b ,20]	[9 ^b ,14 ^b ,18 ^b ,20]	[15, 17, 20]	[20]
		Ciclamato de sódio	polissorbato 80	aroma de morango	ciclamato de sódio	aroma de framboesa, CMC, carmelose
		Dióxido de titânio	[2,3 ^b ,9,14,18,19,20]	[2,5 ^b ,11,15 ^b ,19]	[4,17]	sódica [17]
		Glicerol	propilenoglicol	acesulfame potássico, aroma de açúcar, aroma	propilenoglicol	parabenos (metil/propil)
		Goma xantana	[9 ^b ,13,14 ^b ,18 ^b ,20]	de bala, carmelose sódica, CMC, manitol [19]	[12,20]	[12]
		Polissorbato 80	sorbitol	LSS, simeticona	polissorbato 80	simeticona
		Propilenoglicol	[20]	[19, 20]	[20]	[17, 20]
		Sacarina sódica		sucralose		sucralose
		Sorbitol		[2,3 ^b ,5 ^b ,9 ^b ,11,13 ^a , 14 ^b ,15,18 ^b ,19, 20]		[15, 16, 20]
		[6]				
NIMESULIDA	50		aroma de acerola	álcool etílico	aroma de acerola	álcool etílico
			[1,3,5,7,13,16,19,22]	[3,7,22]	[5,7,8,13,14,22]	[7,14,18,22]
			LSS	aroma de baunilha	citrato de sódio	aroma de doce de leite
			[3,7, 13,19]	[3,19,22]	[14]	[5]
		Ácido cítrico	sacarose	aroma de doce de leite	LSS, sorbitol	aroma de baunilha, de morango
		Água purificada	[1,3,5,7,13,16,22]	[1,5]	[7,8,13,14,18]	[22]
		Aroma de acerola	sorbitol	aroma de morango	sacarose	aroma de pêssego, propilenoglicol
		Citrato de sódio	[7,19]	[3,22]	[5,7, 8,13,14,18,22]	[8,13]
		Goma xantana		aroma de framboesa, benzoato de sódio,	goma xantana	aroma de framboesa, benzoato de sódio,
		LSS		glicerol, óleo de rícino hidrogenado, silicato de	[7,14,18]	glicerol, óleo de rícino hidrogenado, silicato
		Parabenos (metil/propil)		alumínio e magnésio, simeticona		de alumínio e magnésio, simeticona
		Sacarose		[7]		[7, 14,18]
		Sorbitol		carmelose sódica, CMC		carmelose sódica, CMC
[2]		[7,13]		[7, 8,13,14,18]		
		ciclamato de sódio, sacarina sódica		ciclamato de sódio, sacarina sódica		
		[1,3,5,7,13,16,22]		[5,7, 8,13,14,18,22]		
		polissorbato 80		polissorbato 80		
		[1,5,13,16]		[5,8,13]		
		propilenoglicol				
		[13,19]				

PARACETAMOL	32 ^a ; 100 ^b	[10]	aroma de bala; frutas roxas	aroma de cereja, CMC	aroma de bala; aroma	aroma de tutti-frutti ^a ; aroma frutas
		Ácido cítrico	[5, 7 ^b , 9 ^b , 14 ^b , 20, 21 ^b]	[5, 7 ^b , 9 ^b , 14 ^b , 20, 21 ^b]	de frutas roxas;	vermelhas; CMC, corante vermelho
		Água purificada	corante vermelho 40	aroma de morango	corante vermelho 40;	ponceau; sacarina sódica
		Aroma de cereja ^a	[5, 20]	[20]	propilenoglicol,	[17]
		Aroma de frutas e bala ^b	propilenoglicol	aromas de frutas vermelhas, corante vermelho	xarope de frutose de	
		Benzoato de sódio	[5, 20]	eritrosina [5]	milho	
		Corante vermelho 40	xarope de frutose de milho	carmelose sódica, ciclamato de sódio, sucralose	[17]	
		Glicerol	[7 ^b , 9 ^b , 14 ^b , 21 ^b]	[7 ^b , 9 ^b , 14 ^b , 20, 21 ^b]		
		Goma xantana		corante vermelho ponceau		
		Parabenos (metil/propil)		[5, 20]		
		Propilenoglicol		sacarina sódica		
Sorbitol		[5, 7 ^b , 9 ^b , 14 ^b , 21 ^b]				
Xarope frutose de milho						

P.A., princípio ativo; CMC, celulose microcristalina; LSS, laurilsulfato de sódio.

Legenda:

- | | | |
|--|---|--------------------------------------|
| 1- Ifarma Indústria Farmacêutica | 10- Janssen-Cilag Farmacêutica | 19- Prati Donaduzzi & Cia |
| 2- Aché Laboratórios Farmacêuticos | 11- Laboratório Globo | 20- Sanofi Medley Farmacêutica |
| 3- Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica | 12- Laboratório Neoquímica | 21- Theodoro F Sobral & Cia |
| 4- Cifarma Científica Farmacêutica | 13- Laboratório Teuto Brasileiro | 22- Vitamedic Indústria Farmacêutica |
| 5- Cimed Indústria De Medicamentos | 14- Legrand Pharma Indústria Farmacêutica | |
| 6- Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos | 15- Medquímica Indústria Farmacêutica | |
| 7- EMS S/A | 16- Multilab Indústria e Comércio de Produtos Farmacêuticos | |
| 8- GeoLab Indústria Farmacêutica | 17- Natulab Laboratório | |
| 9- Germed Farmacêutica | 18- Nova Química Farmacêutica | |

A sucralose apresenta propriedades físico-químicas que favorecem a sua maior utilização quando comparada a outros edulcorantes, como ser facilmente solúvel em etanol, metanol e água (SCHIFFMAN; ROTHER, 2013). Além disso, apresenta excelente estabilidade em produtos de baixo pH, de modo que a degradação do seu sabor doce não é fator determinante na vida de prateleira de tais produtos (GROTZ; MUNRO, 2009).

Em 13 (59,1%) das formulações dos genéricos contendo ibuprofeno foi observada a ausência da menção do agente molhante polissorbato 80, e em duas das formulações dos genéricos (9,1%) e em uma das formulações dos similares (8,3%), a menção ao emprego de outro agente molhante, laurilsulfato de sódio (LSS) associado a simeticona (agente antiespuma). A ausência do polissorbato 80 em mais da metade das formulações de suspensão oral dos medicamentos genéricos contendo ibuprofeno ou sua substituição por outro agente molhante pode estar relacionada a relato na literatura de que seja um promotor da degradação deste fármaco em elevadas temperaturas (CORY; HARRIS; MARTINEZ, 2010). A simeticona também foi mencionada na formulação de dois (16,6%) dos medicamentos similares, sem substituição aparente de algum item em relação à formulação do medicamento de referência. O uso da simeticona se deve à formação abundante de espuma ocasionada pelo agente molhante durante o processo de elaboração do produto (BERTUZZI, 1994). Não foi encontrada na literatura menção à interferência da simeticona na biodisponibilidade.

Os surfactantes ou tensoativos, como LSS (aniônico) e o polissorbato 80 (não iônico), são comumente acrescentados às suspensões orais como estratégia para reduzir a tensão superficial entre o fármaco insolúvel e o meio dispersante de natureza aquosa, favorecendo assim sua solubilidade (SILVA; VOLPATO, 2002). A concentração usual dos agentes molhantes LSS e polissorbato 80 em suspensões orais está compreendida entre 1-2% e 0,1-3%, respectivamente (ROWE, R.C., SHESKEY, P.J., QUINN, M.E., 2009).

As concentrações indicadas são inferiores em relação às respectivas concentrações micelar crítica (AULTON; TAYLOR, 2016). Acima da concentração micelar crítica ocorre a solubilização do fármaco insolúvel por incorporação dentro das micelas (MORAES, OLIVEIRA, 2004).

In vivo, os tensoativos interagem com as membranas celulares por meio da sua incorporação na bicamada lipídica, com alteração das propriedades físicas das membranas celulares. Dessa forma, quando a bicamada lipídica fica saturada, formam-se micelas mistas, que causam a remoção dos fosfolipídios das membranas e o aumento da permeabilidade ao fármaco (SILVA *et al.*, 2002).

Sabe-se que o fator predominante para a dissolução de um fármaco nos líquidos do trato gastrointestinal é a sua solubilidade aquosa. Velocidade de dissolução e solubilidade são duas propriedades distintas, porém estão relacionadas uma vez que um fármaco com uma alta velocidade de dissolução tenha muitas vezes uma alta solubilidade (e vice-versa). A transferência de moléculas ou íons de um estado sólido em solução é conhecida como dissolução. Basicamente, este processo é controlado pela relativa afinidade entre as moléculas da substância sólida e aquelas do solvente. A extensão com que a dissolução se dá sob um dado conjunto de condições experimentais é referida como a solubilidade do soluto no solvente. A solubilidade de uma substância representa a quantidade que passa para a solução quando o equilíbrio é estabelecido entre o soluto em solução e o excesso (não dissolvido) da substância (AULTON; TAYLOR, 2016). Desta forma, qualquer alteração na solubilidade de um fármaco interfere em sua velocidade de dissolução que influenciará na sua absorção e, conseqüentemente, em sua biodisponibilidade (STORPIRTIS *et al.*, 2009).

A bula de todos os medicamentos registrados contendo ibuprofeno fizeram menção ao conservante benzoato de sódio, sendo que apenas para uma formulação de um dos medicamentos similares também foi feita menção aos parabenos na presença de polissorbato 80 e na ausência de propilenoglicol. Contudo, está bem documentada na literatura, a redução considerável da atividade antimicrobiana dos parabenos devido sua incorporação em micelas em formulações contendo tensoativos não iônicos como polissorbato 80, bem como, o emprego do propilenoglicol em tais formulações com a finalidade de prevenir a interação entre estes e potencializar atividade antimicrobiana dos parabenos (ROWE, R.C., SHESKEY, P.J., QUINN, M.E., 2009; PISANO, KOSTENBAUDER, 1959). Por outro lado, corroborando com o documentado na literatura, em sete das 13 formulações de genéricos em que o polissorbato 80 não foi mencionado na bula também não houve menção ao propilenoglicol (ROWE, R.C., SHESKEY, P.J., QUINN, M.E., 2009).

Observou-se que na bula da preparação de um (8,3%) dos medicamentos similares do ibuprofeno, não houve a menção ao sorbitol, mas à CMC e carmelose sódica. O sorbitol é empregado como veículo em suspensão oral isenta de glicose, na concentração de 70% e também como agente estabilizante, seu uso como veículo contribui para redução da velocidade de sedimentação de partículas suspensas, por aumento da viscosidade do sistema. Por sua vez, CMC e carmelose sódica exercem função de agentes suspensores, esta última por aumentar a viscosidade do sistema, o que poderia justificar a substituição observada (ROWE, R.C., SHESKEY, P.J., QUINN, M.E., 2009).

Há relato na literatura de que suspensões contendo CMC e carmelose sódica apresentaram uma velocidade de dissolução reduzida quando comparada ao fármaco sem agente suspensor. O retardo da dissolução pode ser devido ao aprisionamento do fármaco na cadeia do polímero (AZAM; HAIDER, 2008).

O propilenoglicol foi mencionado em 68,6%, 58,3% e 25% das formulações das suspensões de ibuprofeno, paracetamol e nimesulida, respectivamente; incluindo a formulação dos medicamentos de referência dos fármacos ibuprofeno e paracetamol. No caso do fármaco nimesulida, o propilenoglicol foi citado apenas em duas formulações de genéricos, provavelmente em substituição em LSS. Este composto é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal e é metabolizado no fígado em ácido lático e ácido pirúvico. A exposição a altas doses de propilenoglicol pode afetar o sistema nervoso central, especialmente em recém-nascidos e crianças menores de 4 anos. Devido à fisiologia das crianças e a imaturidade metabólica, o propilenoglicol pode se acumular rapidamente causando toxicidade (ROUAZ *et al.*, 2021). Não foi encontrado na literatura estudos a respeito da interferência do propilenoglicol na biodisponibilidade dos fármacos.

Ao analisar os adjuvantes das formulações dos medicamentos genéricos (n=9) e similares (n=7) contendo nimesulida em relação à formulação do medicamento de referência, diferenças foram observadas quanto aos agentes molhantes, edulcorantes e flavorizantes. Em 7 (77,8%) das formulações dos medicamentos genéricos e em 7 (100%) das formulações dos medicamentos similares, respectivamente, a sacarose presente no medicamento de referência, foi substituída pela sacarina sódica associada ou não ao ciclamato de sódio. Essa modificação pode ser devido a sacarina ter poder adoçante maior que a sacarose e a associação com o ciclamato de sódio deve-se ao mascaramento do sabor amargo da sacarina (ANDRADE JÚNIOR *et al.*, 2017). Não foi encontrado na literatura estudos a respeito da interferência da sacarina sódica na biodisponibilidade dos fármacos.

Nas formulações dos medicamentos genéricos e similares contendo nimesulida, observou-se em três (33,3%) e uma (14,3%) formulação, respectivamente, além do LSS constante no medicamento de referência, há a menção ao polissorbato 80. Por sua vez, em uma (11,1%) das preparações dos medicamentos genéricos houve substituição do LSS por polissorbato 80 na presença de propilenoglicol. Além disso, nas preparações dos medicamentos similares, duas (28,6%) formulações fizeram a substituição do LSS associado ao sorbitol por polissorbato 80 associado à propilenoglicol. Observa-se que 25% das categorias regulatórias,

genérico e similar, houve a substituição do LSS por polissorbato 80 associado ou não a propilenoglicol ou a associação do LSS com o polissorbato 80.

Bulas de duas (28,6%) das formulações dos medicamentos similares fizeram menção além da goma xantana, aos agentes CMC e carmelose sódica. Em bulas de três (42,8%) formulações desta categoria de medicamentos observou-se a ausência de menção ao agente suspensor goma xantana e menção à CMC, carmelose sódica e silicato de alumínio e magnésio, em concordância com relatos da literatura de incompatibilidade entre carmelose sódica e goma xantana. Em todas as formulações, uma de medicamento genérico e três de medicamentos similares, em que houve menção ao silicato de alumínio e magnésio não constou menção ao sorbitol, o que pode estar relacionado a formação de quelatos solúveis em água do sorbitol com íons metálicos divalentes e trivalentes em condições fortemente ácidas e alcalinas. As demais formulações de similares em que não houve menção do sorbitol, houve menção ao propilenoglicol, a substituição entre estes agentes está descrita na literatura (ROWE, R.C., SHESKEY, P.J., QUINN, M.E., 2009).

Agentes suspensores são utilizados para aumentar a viscosidade da fase contínua das suspensões farmacêuticas, isso se deve ao seu elevado grau de hidratação dentro das cadeias macromoleculares entrelaçadas, levando assim a um aumento da viscosidade, e diminuindo a interação entre as partículas e a fase contínua e reduzindo a tensão interfacial entre as partículas e o líquido (SCHUMACHER, 1969). Observa-se que uma (11,1%) formulação dos medicamentos genéricos houve a substituição do sorbitol por propilenoglicol, ambos adjuvantes podem apresentar a função farmacotécnica de agente estabilizante na formulação (ROWE, R.C., SHESKEY, P.J., QUINN, M.E., 2009).

São comercializados 13 medicamentos contendo paracetamol, sendo de referências (3), genéricos (8) e similares (2). De um destes, a bula não foi disponibilizada e outro só está disponível na categoria novo, em uma concentração diferenciada (140 mg/mL), portanto, não possibilitando a análise da influência de alterações na formulação de genéricos e similares em relação ao medicamento de referência, nos parâmetros relacionados a biodisponibilidade. Os medicamentos genéricos e similar contendo paracetamol diferem em relação ao respectivo medicamento de referência, principalmente pelos flavorizantes e corantes empregados. Nenhum dos medicamentos genéricos e similares apresentou aroma idêntico àquele do medicamento de referência. Duas preparações de cada uma das categorias regulatórias genérico (28,6%) e similar (100%) empregaram outros corantes. Observa-se que em quatro (57,1%) das preparações dos medicamentos genéricos com dose de paracetamol 100 mg/ml houve a

substituição do xarope de frutose de milho por ciclamato de sódio, sucralose e sacarina sódica. Nas formulações dos medicamentos similares (100%), a menção ao xarope de frutose de milho foi substituída por sacarina sódica. Em três (42,8%) formulações de medicamentos genéricos, o propilenoglicol foi substituído pela CMC e em uma (14,8%) formulação, a CMC foi adicionada juntamente ao propilenoglicol. Já nas formulações dos similares, essa substituição se deu em todas as formulações. Em seis (75%) das formulações de medicamentos genéricos a carmelose sódica foi citada em conjunto com a goma xantana contrariando o relato na literatura de incompatibilidade entre estes insumos farmacêuticos inativos (ROWE, R.C., SHESKEY, P.J., QUINN, M.E., 2009).

As informações relatadas devem ser analisadas com cautela, visto se pautar em dados qualitativos, uma vez que dados quantitativos dos adjuvantes empregados nas formulações das suspensões orais pediátricas contendo fármacos analgésicos/AINEs não estão disponíveis no sítio da Anvisa ou na bula dos fabricantes (ARAUJO; BORIN, 2012). Desta forma, para se afirmar que as mudanças dos adjuvantes farmacêuticos nas formulações dos medicamentos genérico ou similar exerçam influência na biodisponibilidade do fármaco em relação ao medicamento de referência, seria necessário realizar ou ter acesso aos estudos farmacocinéticos, também indisponíveis.

5.4 Teste de dissolução de suspensões orais pediátricas de fármacos analgésicos/AINEs

Constam da Farmacopeia Brasileira 6ª edição 20 monografias de suspensões orais, 11 das quais na forma de preparação líquida e 9 na forma de pó para reconstituição, cujos fármacos e respectivas classes terapêuticas são apresentados na Tabela 7 (ANVISA, 2019).

As suspensões orais líquidas apresentam 3 classes terapêuticas sendo cinco (45,5%) anti-helmínticos, cinco (45,5%) antibacterianos e um (9%) analgésico/AINEs. Já as suspensões orais na forma de pó, oito (88,9%) são antibacterianos e um (11,1%) anti-helmínticos.

A Farmacopeia dos Estados Unidos (USP) apresenta 168 monografias de suspensões orais, sendo 74 (44%) preparações magistrais, 58 (34,5%) preparações na forma líquida, 31 (18,5%) pó para reconstituição e cinco (3%) comprimido para suspensão oral. Esta última apresentação não está disponível no Brasil. As monografias dos produtos são de fármacos pertencentes a 34 classes terapêuticas, sendo 12 (7,1%) de fármacos analgésicos/ AINEs científica (USP, 2020). As monografias de suspensão oral, pó e comprimido para suspensão oral da Farmacopeia dos Estados Unidos e a classe terapêutica do fármaco consta da Tabela 8.

Monografias de suspensão oral de dezessete (85%) fármacos da Farmacopeia Brasileira também constam da USP, as exceções são a monografia do cefaclor suspensão oral e as monografias da ampicilina tri hidratada e nitazoxanida pó para suspensão oral. Das monografias de suspensão constantes em ambas as farmacopeias, apenas uma é de fármaco analgésico/AINE (ibuprofeno).

Tabela 7 – Monografias de suspensão oral e pós para suspensão oral da Farmacopeia Brasileira

Suspensão oral ^{classe terapêutica}	Pó para suspensão oral ^{classe terapêutica}
Ácido nalidíxico ¹	Amoxicilina e clavulanato de potássio ¹
Albendazol ²	Amoxicilina tri-hidratada ¹
Benzoilmetronidazol ⁵	Ampicilina ¹
Cefaclor ¹	Ampicilina tri-hidratada ¹
Estolato de eritromicina ¹	Azitromicina ¹
Ibuprofeno ⁴	Cefadroxila ¹
Mebendazol ²	Cefalexina ¹
Nistatina ³	Claritromicina ¹
Rifampicina ¹	Nitazoxanida ²
Sulfametoxazol e trimetoprima ¹	
Tiabendazol ²	

1. antibacteriano, 2. anti-helmínticos, 3. antifúngicos, 4. analgésico/AINEs, 5. antiprotozoário.

Fonte: GOLAN, *et al.*, 2009; ANVISA, 2019

Do estudo das monografias dos analgésicos/AINEs da Farmacopeia Brasileira, obteve-se o gráfico 10 que traz informação dos testes de qualidade mais usuais descritos nas monografias para suspensões orais na forma líquida e dos pós para reconstituição em suspensão oral.

A avaliação da qualidade de suspensões orais e pós para reconstituição incluíram testes de identificação por método espectrofotométrico no UV (64%) ou CCD (56%), testes de determinação do volume ou determinação do peso (89%), doseamento por CLAE/espectrofotometria na região do UV (55%) ou CLAE/ensaio microbiológico de antibióticos (67%), respectivamente. A determinação de pH esteve presente em 82% e 78% das monografias de suspensão oral e pós para reconstituição, respectivamente.

O cumprimento a estes testes de qualidade constitui requisito mínimo para garantir a comercialização dos medicamentos. No caso dos medicamentos candidatos a genérico e a similar intercambiável, os testes são conduzidos comparando com o medicamento de referência

Tabela 8 – Monografias de suspensão oral, pó e comprimido para suspensão oral descritas na Farmacopeia dos Estados Unidos (USP) 43

Suspensão oral (SO) ^{CT}	aciclovir ¹² ; albendazol ⁸ ; amoxicilina ³ ; atovaquona ¹⁰ ; bismuto subsalicilato ² ; carbamazepina ⁵ ; carbonato de cálcio ² ; carbonatos de cálcio e magnésio ² ; carbonato de cálcio e hidróxido de alumínio e magnésio ² ; cloranfenicol palmitato ³ ; cloridrato miniciclina ³ ; clorotiazida ¹⁵ ; codeína fosfato e paracetamol ¹ ; diazóxido ¹⁶ ; doxiclina cálcica ³ , eritromicina estolato ³ ; eritromicina estolato e sulfisoxazol acetil ³ ; eritromicina etilsuccinato ³ ; felbamate ⁴ ; fenitoína ⁴ ; ferumoxsil ¹⁴ ; furazolidona ³ ; griseofulvina ⁷ ; hidróxidos de alumínio e magnésio ² ; hidróxido de alumínio e carbonato de magnésio ² ; hidróxidos de alumínio, magnésio e simeticona ² ; ibuprofeno ¹ ; indometacina ¹ ; magaldrato e simeticona ² ; mebendazol ⁸ ; megestrol acetato ⁹ ; meloxicam ¹ ; metaciclina cloridrato ³ ; naproxeno ¹ ; nevirapina ¹² ; nistatina ⁷ ; nitrofurantoina ³ ; oxcarbazepina ⁵ ; oxfendazol ⁸ ; paracetamol ¹ ; penicilina G benzatina ³ ; penicilina V benzatina ³ ; pirantel pamoato ¹⁰ ; pirvínio pamoato ⁸ ; primidona ⁴ ; simeticona ⁶ ; sulfadimetoxina ³ ; sulfametizol ³ ; sulfametoxazol ³ ; sulfametoxazol e trimetoprima ³ ; sulfisoxazol acetil ³ ; terbutalina ¹³ ; tetraciclina ³ ; tiabendazol ⁸ ; triflupromazina ¹¹ ; trissilicato de alumínio e magnésio ² ; trisulfapirimidinas ³
SO magistral ^{CT}	acetazolamida ¹⁵ ; alopurinol ²⁵ ; alprazolam ¹⁹ ; amiodarona cloridrato ²² ; anlodipina ²⁰ ; atenolol ²⁰ ; azatioprina ²⁷ ; baclofeno ²⁴ ; betanecol cloridrato ²⁸ ; biotina ³⁰ ; captopril ²⁰ ; cetoconazol ⁷ ; ciclofosfamida ²⁷ ; clonazepam ¹⁹ ; clonidina cloridrato ²⁰ ; clopidogrel ²¹ ; cloroquina fosfato ¹⁰ ; dapsona ³ ; diltiazem cloridrato ²² ; dipiridamol ¹⁶ ; dolasetrona mesilato ²³ ; enalapril maleato ²⁰ ; espironolactona ¹⁵ ; espironolactona e hidroclorotiazida ²⁰ ; etambutol cloridrato ³ ; famciclovir ¹² ; fenilbutirato sódico ³¹ ; fenobarbital ⁴ ; fenoxibenzamina cloridrato ²⁰ ; fitomenadiona ³⁵ ; flecainida acetato ²² ; flucitosina ⁷ ; ganciclovir ¹² ; granisetrona cloridrato ²³ ; isradipina ²⁰ ; labetalol cloridrato ²⁰ ; lamotrigina ⁵ ; lansoprazol ² ; leflunomida ¹⁷ ; leucovorina sódica ³⁶ ; lisinopril ²⁰ ; metolazona ¹⁵ ; metoprolol tartarato ²⁰ ; metronidazol benzoato ⁸ ; naratriptano ¹ ; ondansetrona ²³ ; pentoxifilina ¹⁶ ; pirazinamida ³ ; pirimetamina ¹⁰ ; piroxicam ¹ ; prazosina cloridrato ²⁰ ; propiltiouracila ¹² ; quinidina sulfato ²² ; rifabutina ³ ; sildenafil ¹⁶ ; sotalol cloridrato ²² ; sumatriptano ¹ ; tadalafila ¹⁶ ; tacrolimus ²⁷ ; temozolomida ¹⁸ ; teofilina ¹³ ; terbinafina ⁷ ; tetraciclina cloridrato ³ ; tiagabina cloridrato ⁵ ; topiramato ⁴ ; tramadol cloridrato ¹ ; tramadol cloridrato e paracetamol ¹ ; ursodiol ²⁶ ; valaciclovir ¹² ; verapamil cloridrato ²² ; zonisamida ⁵
Pó p/ SO ^{CT}	amoxicilina ³ ; amoxicilina e clavulanato de potássio ³ ; ampicilina ³ ; ampicilina e probenecida ³ ; azitromicina ³ ; carbonato de magnésio e bicarbonato de sódio ² ; cefaclor ³ ; cefadroxila ³ ; cefdinir ³ ; cefixima ³ ; cefpodoxima proxetil ³ ; cefprozila ³ ; cefuroxima ³ ; cefalexina ³ ; cefradina ³ ; celulose sódica fosfato ³⁴ ; ciprofloxacina ³ ; claritromicina ³ ; colestipol cloridrato ³² ; colestiramina ³² ; colistina sulfato ³ ; doxiciclina ³ ; penicilina V ³ ; eritromicina etilsuccinato ³ ; eritromicina etilsuccinato e sulfisoxazol acetil ³ ; eritromicina estolato ³ ; famotidina ² ; fluconazol ⁷ ; micofenolato mofetila ²⁷ ; nistatina ⁷ ; psílio muciloíde hidrofílico ³³
Comprimido p/ SO ^{CT}	amoxicilina ³ ; cefalexina ³ ; didanosina ¹² ; lamotrigina ⁵ ; metadona cloridrato ¹

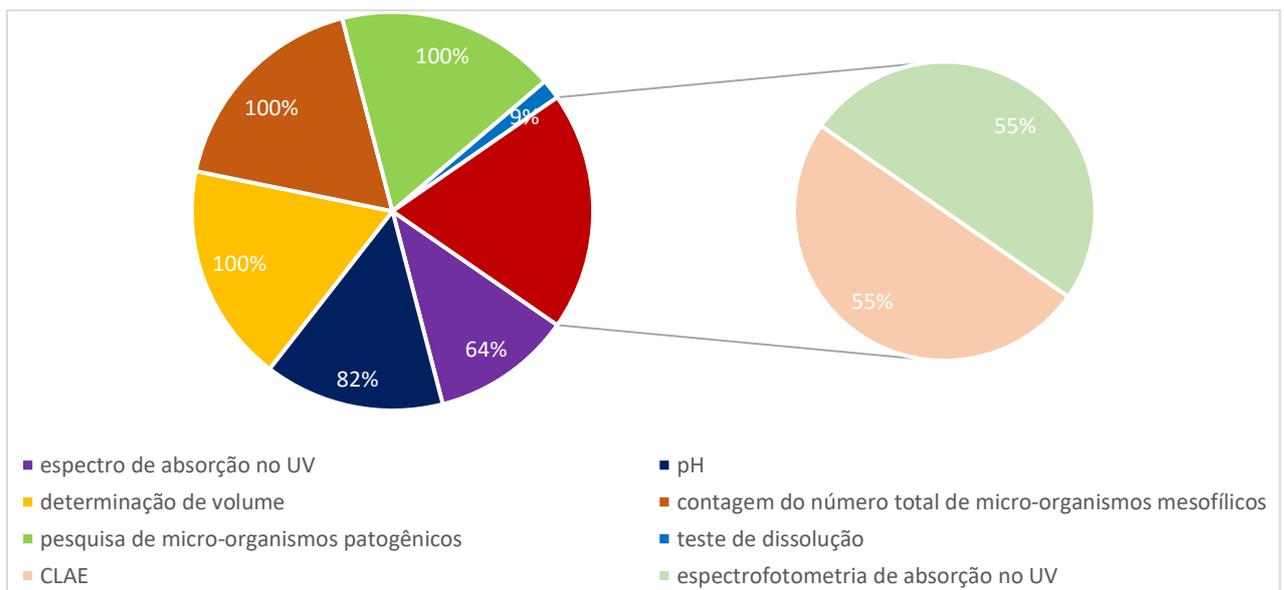
Fonte: GOLAN, *et al.*, 2009; RANG, *et al.*, 2012; USP, 2020;

1. analgésicos/AINEs; 2. antiácidos; 3. antibacterianos; 4. anticonvulsivantes; 5. antiepilépticos; 6. antifiséticos intestinais; 7. antifúngico; 8. anti-helmínticos; 9. antineoplásicos; 10. antiparasitário; 11. antipsicótico; 12. antiviral; 13. broncodilatador; 14. contraste; 15. diurético; 16. vasodilatador; 17. antirreumático; 18. alquilantes; 19. ansiolíticos; 20. anti-hipertensivo; 21. antiagregantes plaquetário; 22. antiarrítmicos; 23. antiemético; 24. antiespástico; 25. antigotoso; 26. hepatoprotetor; 27. imunossupressor; 28. parassimpaticomimético; 29. quimioterápico; 30. suplemento mineral; 31. tratamento distúrbios do ciclo da ureia; 32. antilipêmicos; 33. fibra alimentar; 34. anti hipercalemia; 35. vitamina; 36. antianêmico

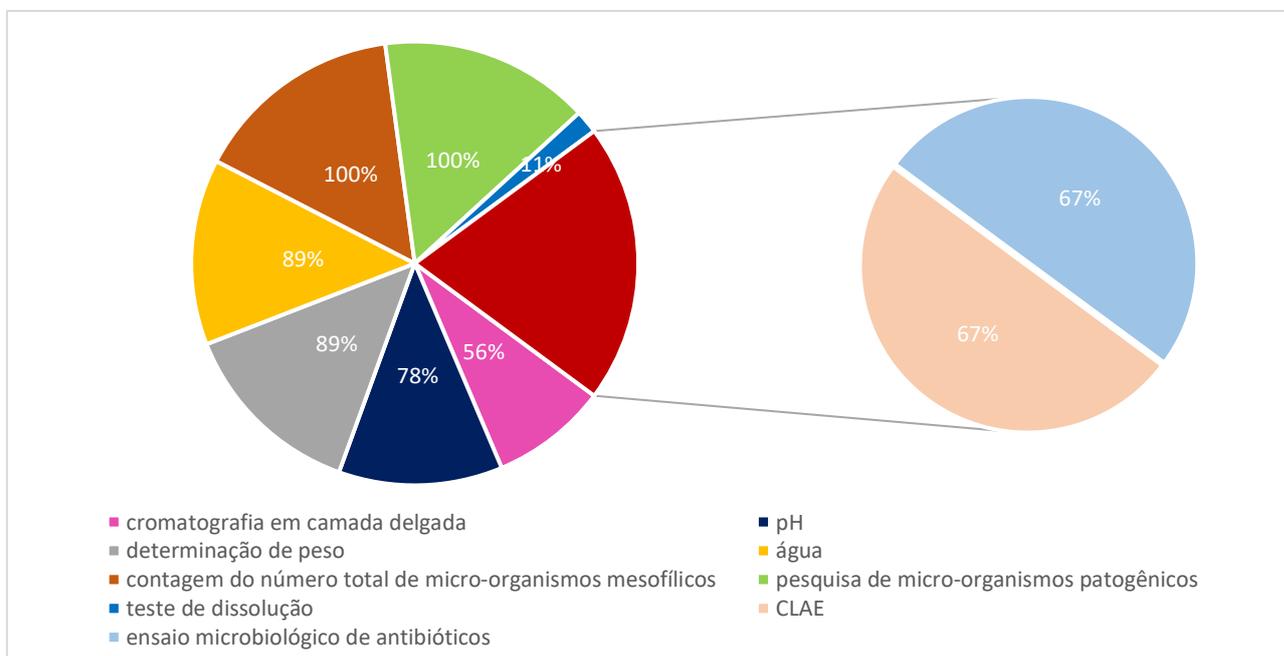
e o atendimento às especificações confere-lhes equivalência farmacêutica, ou seja, qualidade equivalente àquela do medicamento de referência. A comprovação de equivalência terapêutica é condição para os estudos de bioequivalência ou biodisponibilidade relativa entre o medicamento de referência e o medicamento candidato a genérico ou candidato a similar, respectivamente (BRASIL, 2010, 2019).

Grafico 10 - Testes descritos nas monografias da Farmacopeia Brasileira (a) suspensões orais e dos (b) pós para reconstituição.

a)



b)



Fonte: BRASIL, 2019

Dentre os testes mencionados nas monografias, o teste de dissolução foi descrito em apenas duas (9,5%) e 19 (12,3%) monografias da Farmacopeia Brasileira e da USP, respectivamente (BRASIL, 2019; USP, 2020). Sendo que destas monografias com descrição do teste de dissolução apenas uma era de ibuprofeno da classe dos analgésicos/AINEs em ambas as farmacopeias (BRASIL, 2019; USP, 2020). Para este fármaco, as condições descritas em ambas as farmacopeias para o teste são 900 mL do meio de dissolução tampão fosfato pH 7,2 agitado a 50 rpm por pás durante 60 minutos. Não há menção ao volume da alíquota a ser retirada da cuba para filtração e quantificação por cromatografia a líquido de alta eficiência (BRASIL, 2019; USP, 2020).

O teste de dissolução é um teste de desempenho, cujos parâmetros são adotados ou adaptados em estudos comparativos de perfis de dissolução. Estes últimos são requeridos como etapa prévia aos estudos *in vivo* de bioequivalência ou biodisponibilidade relativa (BRASIL, 2010). Os estudos de dissolução consistem basicamente em um teste de dissolução com coleta das alíquotas em pelo menos cinco tempos, sendo, portanto, um ensaio físico-químico que possibilita prever o desempenho *in vivo* de uma forma farmacêutica, no que se refere a liberação de um princípio ativo em meios adequados (STORPIRTIS *et al.*, 2004). Desta forma, é aplicado à comprovação da equivalência farmacêutica, podendo em situações específicas, substituir os ensaios de bioequivalência (BRASIL, 2010; BRASIL, 2011).

Em vista do exposto, buscou-se na literatura científica por estudos de dissolução aplicados aos fármacos analgésicos/AINEs dos demais produtos comercializados no Brasil em 2021, a saber, diclofenaco resinato, nimesulida e paracetamol.

A Tabela 9 apresenta os parâmetros encontrados na literatura dos testes de dissolução para suspensões dos fármacos nimesulida (n=1) e paracetamol (n=2).

Observa-se que não foi obtido dados de teste de dissolução para o fármaco diclofenaco resinato suspensão oral na literatura científica. Foram retornados apenas um artigo para suspensão oral de nimesulida e dois artigos para suspensão oral de paracetamol ao se pesquisar nos sítios Periódicos Capes, PubMed e Scielo pelas palavras-chave, em inglês e português, teste de dissolução e o nome do fármaco. O estudo de dissolução para a nimesulida foi conduzido em 1000 mL de tampão fosfato pH 7,4 a 37°C, o aparelho utilizado foi pá e a velocidade de agitação 25 rpm por 300 min ou 50 rpm por 180 min (FONSECA *et al.*, 2009). Com agitação a 25 rpm, foi possível observar uma estagnação do processo de dissolução. Esta estagnação não foi tão intensa sob agitação a 50 rpm. Os autores observaram que agitação à menor velocidade não foi suficiente para dispersar as partículas maiores e com isso promover a completa dissolução

dentro do tempo avaliado, sendo a maior velocidade de agitação mais adequada para o método de dissolução (FONSECA *et al.*, 2009). O nimesulida é um ácido fraco (pka 6,4) e com baixa solubilidade em água, por essa razão o pH do meio de dissolução estabelecido foi 7,4 (FONSECA *et al.*, 2009).

Tabela 9 – Dados de estudos de dissolução descritos na literatura para suspensões de fármacos analgésicos/AINEs comercializados no Brasil em 2021

Fármaco	Aparelho (rpm)	Meio (mL)	Coletas (min)	Autor (ano)
Nimesulida	Pá (25, 50)	Fosfato pH 7,4 (1000)	5,10,20,30,45,60, 90,120,150,180, 210, 240, 270, 300	Fonseca <i>et al.</i> (2009)
Paracetamol	Pá (25)	HCl 0,1M (500)	30	Azam, Haider (2008)
	Pá (100)	Tampão fosfato pH 7,4 (900)	60	Mathur <i>et al.</i> (2017)

O paracetamol apresentou dois diferentes resultados para o teste de dissolução. Observa-se que todos foram realizados no aparelho na forma de pás, sendo a velocidade de agitação distintas a depender do intervalo de coleta das amostras. O teste descrito por Mathur, Bansal e Mathur (2017) apresentou um menor tempo (60 min) de realização do teste, porém com uma maior velocidade de agitação das pás. Zalam e Haider (2008) utilizaram 500 mL de ácido clorídrico 0,1 M como meio de dissolução, ou seja, uma redução de 44,4% quando comparado aos demais testes. Os testes realizados por Zalam e Haider (2008) apresentaram uma dissolução de 100% do fármaco dentro de 30 minutos para todos os produtos. Já os testes realizados por Mathur, Bansal e Mathur apresentou uma média de dissolução de 86,2% em 60 minutos. O paracetamol é um fármaco ácido muito fraco (pKa 9,4), por essa razão observa-se que o meio de dissolução mais adequado seria um meio ácido.

6 CONCLUSÃO

O trabalho por meio de seus apêndices contribuiu para o conhecimento e contribuirá na divulgação de informação das 252 suspensões orais para uso pediátrico disponíveis para comercialização no Brasil em 2021 nas diferentes categorias regulatórias, dos 59 laboratórios e das 42 formulações. O maior número de produtos deste tipo foi registrado no país como genérico (125), apesar de um maior número de laboratórios (49) registrar medicamento similar.

Existem no mercado nacional 33 fármacos disponibilizados na forma de suspensão oral para uso pediátrico, os quais pertencem a 17 classes farmacêuticas distintas. As propriedades físico-químicas destes IFAs analgésicos/AINEs com capacidade de interferir na biodisponibilidade foram estudadas e disponibilizadas neste trabalho.

O estudo qualitativo dos adjuvantes farmacotécnicos das suspensões orais pediátricas da classe terapêutica selecionada, analgésicos/AINEs, na indisponibilidade de dados quantitativos e de estudos farmacocinéticos (biodisponibilidade relativa ou bioequivalência) sugere a possibilidade de incompatibilidade fármaco-adjuvante (ibuprofeno-polissorbato 80) e entre adjuvantes (goma xantana e carmelose sódica; polissorbato 80-parabenos) em formulações de genéricos e similares contendo nimesulida e paracetamol. Além de possibilidade de redução da biodisponibilidade do ibuprofeno pela sucralose e de melhora da solubilidade da nimesulida na formulação pela adição de LSS e/ou polissorbato 80, assim como possível redução da velocidade de dissolução do ibuprofeno e nimesulida pela CMC. Apesar da recomendação contrária da Academia Americana de Pediatria é utilizado conservantes em preparações pediátricas.

Dada a importância dos estudos de dissolução *in vitro* para o meio regulatório e acadêmico, constatou-se a necessidade de desenvolvimento de estudos/testes de dissolução para suspensões orais visto a escassez de sua descrição nas monografias das farmacopeias brasileira (5%) e dos Estados Unidos (11,3%) e também na literatura científica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABOU-DONIA, M.; EL-MASRY, E.M.; ABDEL-RAHMAN, A.A.; MCLENDON, R.E.; SCHIFFMAN, S.S. Splenda alters gut microflora and increases intestinal P-glycoprotein and cytochrome P-450 in male rats. **Journal of Toxicology and Environmental Health**, v. 71, n. 21, p. 1415–1429, sep, 2008. Disponível em: <<<https://doi.org/10.1080/15287390802328630>>> Acesso em: 16 dez 2021.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA [ANVISA]. Farmacopeia Brasileira. 6ª ed. Brasília: Anvisa, 2019. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/farmacopeia-brasileira>> Acesso em: 06 mar. 2021.

ALLEN JR, L.; POPOCVICH; ANSEL, H. Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos. 9 ed. Porto Alegre: Artmed, 2013, 728p.

ARAÚJO, L.U; de ALBUQUERQUE, K.T.; KATO, K.C.; SILVEIRA, G.S.; MACIEL, N.R.M.; SPÓSITO, P.A.; BARCELLOS, N.M.S.; SOUZA, J.; BUENO, M.; STORPIRTIS, S. Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 28, n. 6, p. 480-492, 2010. Disponível em: <<https://www.scielosp.org/pdf/rpsp/2010.v28n6/480-492/pt>>. Acesso em: 21 jan. 2022.

ARAUJO, A.C.; BORIN, M.F. Influência de excipientes farmacêuticos em reações adversas a medicamentos. **Brasília Medicina**. v. 49, n. 4, p. 267-278, 2012. Disponível em: <<https://cdn.publisher.gn1.link/rbm.org.br/pdf/v49n4a06.pdf>> Acesso em: 10 nov. 2021

ARRUDA, J.G.F; MARTINS, A.T.; AZOUBEL, R. Ciclamato de sódio e rim fetal. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**. v. 3, n. 2, p. 147-150, 2003. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1519-38292003000200003>> Acesso em: 19 nov. 2021

AULTON, M.; TAYLOR, K. Delineamento de Formas Farmacêuticas. 4ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016, 837p. Acesso em: 12 mar. 2021.

AZAM, G.; HAIDER, S. Evaluation of dissolution behavior of paracetamol suspensions. **Dhaka university journal of pharmaceutical sciences**, v.7, n.1, 2008. Disponível em: <<https://www.banglajol.info/index.php/JPharma/article/view/1218>> Acesso em: 29 dez. 2021

BALBANI, A.P.S.; STELZER, L.; MONTOVANI, J. Excipientes de medicamentos e as informações da bula. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 72, n. 3, p. 400-406, 2006. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rboto/a/sZ3ZkqKxXVjM3jcvbpTDcbN/?format=pdf&lang=pt>> Acesso em: 10 nov. 2021.

BASHPA, B.; BIJUDAS, K.; TOM, A.M.; ARCHANA, P.K.; MURSHIDA, K.P.; BANU, K.N.; AMRITHA, K.R.; VIMISHA, K. Polymorphism of paracetamol: A comparative study on commercial paracetamol samples. **International Journal of Chemical Studies**. v. 1, n. 6, 2014. Disponível em: <<https://www.chemijournal.com/archives/?year=2014&vol=1&issue=6&ArticleId=85&si=false>> Acesso em: 27 dez. 2021.

BERTUZZI, H. J. **Tensoativos não iônicos na estabilidade das suspensões de estearato e palmitato de cloranfenicol e estearato e estolato de eritromicina.** 1994. 112f. Tese (Doutorado em Fármacos e Medicamentos) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1994.

BRASIL. Lei Nº 8.069, de 13 de julho de 1990. Dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente e dá outras providências. Brasília: Diário Oficial da União, 16 jul. 1990, p. 13563, col.2, ISSN 1677-7042. Disponível em: <<https://legis.senado.leg.br/norma/549945>> Acesso em: 16 mar. 2021.

BRASIL. Lei Nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos, e dá outras providências. Brasília: Diário Oficial da União, 11 fev. 1999, p. 1. ISSN 1677-7042. Disponível em: <<https://legislacao.presidencia.gov.br/atos/?tipo=LEI&numero=9787&ano=1999&ato=31bcXQE9keNpWTe6d>> Acesso em: 16 mar. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medicamentos genéricos: oriente-se. Brasília, 2002. Acesso em: 09 nov. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada no. 134, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados. Brasília: Diário Oficial da União, 26 set. 2003, s. 1, n. 187, p. 47, ISSN 1677-7042. Disponível em <<https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=26/09/2003&jornal=1&pagina=47&totalArquivos=176>> Acesso em: 12 set. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução no. 1170, de 19 de abril de 2006. Brasília: Diário Oficial da União, 24 abr. 2006. ISSN 1677-7042. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2006/res1170_19_04_2006.html> Acesso em: 19 out. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada no. 16, de 02 de março de 2007. Aprova regulamento técnico para medicamentos genéricos. Brasília: Diário Oficial da União, 5 mar. 2007, s. 1, n. 43, p. 4-6, ISSN 1677-7042. Disponível em <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0016_02_03_2007.html> Acesso em: 12 set. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada no. 37, de 06 de julho de 2009. Trata da admissibilidade das Farmacopeias estrangeiras. Brasília: Diário Oficial da União, 08 jul. 2009, s. 1, n. 128, p. 40, ISSN 1677-7042. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res0037_06_07_2009.html> Acesso em: 03 out. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada no. 31, de 11 de agosto de 2010. Dispõe sobre a realização dos estudos de equivalência farmacêutica e de perfil de dissolução comparativo. Brasília: Diário Oficial da

União, 12 ago 2010; s. 1, n. 154, p. 36-38. ISSN 1677-7042. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0031_11_08_2010.html> Acesso em: 29 out. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada no. 24, de 14 de junho de 2011. Dispõe sobre o registro de medicamentos específicos. Brasília: Diário Oficial da União, 20 jun. 2011, s. 1, n. 117, p. 79, ISSN 1677-7042. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2921710/%284%29RDC_24_2011_COMP.pdf/6b809720-d5d0-4b27-b75a-cf5251c3579d> Acesso em: 03 jun. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada no. 37, de 3 de agosto de 2011. Dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências. Brasília: Diário Oficial da União, 05 ago 2011; s. 1, n. 150, p. 117. ISSN 1677-7042. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/res0037_03_08_2011.html> Acesso em: 14 jul. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada no. 26, de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Brasília: Diário Oficial da União, 14 mai. 2014, s. 1, n. 90, p. 52, ISSN 1677-7042. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf> Acesso em: 01 jun. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada no. 58, de 10 de outubro de 2014. Dispõe sobre as medidas a serem adotadas junto à Anvisa pelos titulares de registro de medicamentos para a intercambialidade de medicamentos similares com o medicamento de referência. Brasília: Diário Oficial da União, 13 out. 2014, s. 1, n. 197, p. 659, ISSN 1677-7042. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0058_10_10_2014.pdf> Acesso em: 29 jul. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada no. 9, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Brasília: Diário Oficial da União, 3 mar. 2015, s. 1, n. 41, ISSN 1677-7042. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3503972/RDC_09_2015_COMP.pdf/e26e9a44-9cf4-4b30-95bc-feb39e1bacc6> Acesso em: 19 ago. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada no. 200, de 26 de dezembro de 2017. Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Brasília: Diário Oficial da União, 29 jan. 2018, s. 1, n. 20, p. 63-64-65-66-71, ISSN 1677-7042. Disponível em: <https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/2198623/do1-2018-01-29-resolucao-rdc-n-200-de-26-de-dezembro-de-2017--2198619> Acesso em: 22 ago. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada no. 242, de 26 de julho de 2018. Altera a Resolução - RDC nº 24, de 14 de junho de 2011, a Resolução - RDC nº 107, de 5 de setembro de 2016, a Instrução Normativa - IN nº 11, de 29 de setembro de 2016 e a Resolução - RDC nº 71, de 22 de dezembro de 2009 e regulamenta o registro de vitaminas, minerais, aminoácidos e proteínas de uso oral, classificados como medicamentos específicos. Brasília: Diário Oficial da União, 27 jul. 2018, s. 1, n. 144, p. 97, ISSN 1677-7042. Disponível em: <https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/34380552/do1-2018-07-27-resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-242-de-26-de-julho-de-2018-34380517> Acesso em: 29 jul. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lista de Medicamentos Genéricos Registrados Por ordem alfabética do nome do medicamento de referência, ago. 2019. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/genericos/estatisticas/arquivos/6457json-file-1>> Acesso em: 19 mar. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lista de Medicamentos de Referência, nov. 2020. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/medicamentos/medicamentos-de-referencia/lista-de-medicamentos-de-referencia>> Acesso em: 19 mar. 2021

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lista de Medicamentos Similares e seus respectivos medicamentos de referência, conforme RDC 58/2014, mai. 2020a. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/similares/lista-de-medicamentos-similares-intercambiaveis.pdf>> Acesso em: 19 mar. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria no. 413, de 11 de agosto de 2005. Brasília: Diário Oficial da União, 12 ago. 2005, s. 1, n. 155, p. 43. ISSN 1677-7042. Disponível em: <<https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=12/08/2005&jornal=1&pagina=43&totalArquivos=136>> Acesso em: 19 out. 2021.

BROWN, T.L.; Jr. LEMAY, H.E.; BURSTEN, B.E.; MURPHY, C.J.; WOODWARD, P.M.; STOLTZFUS, M.W. **Química, a ciência central**. 13. ed., São Paulo: Pearson Education do Brasil, 2016. 734p.

CARDELLO, H.M.A.B.; da SILVA, M.A.A.P.; DAMÁSIO, M.H. Análise descritiva quantitativa de edulcorantes em diferentes concentrações. **Food Science and Technology**. v. 20, n. 3, p. 318-328, 2000. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0101-20612000000300008>> Acesso em: 01 nov. 2021.

CHEN M.L.; STRAUGHN, A.B.; SADRIEH, N.; MEYER, M.; FAUSTINO, P.J.; CIAVARELLA, A.B.; MEIBOHM, B.; YATES, C.R.; HUSSAIN, A.S. A modern view of excipient effects on bioequivalence: case study of sorbitol. **Pharmaceutical Research**, v. 24, n. 1, p. 73-80, jan. 2007. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17048115>> Acesso em: 05 nov. 2021.

CORY, W., HARRIS, C.; MARTINEZ, S. Accelerated degradation of ibuprofen in tablets. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 15, n. 6, p. 636–643. 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.3109/10837450903426518>> Acesso em: 16 nov. 2021.

DAVANÇO, M.G.; CAMPOS, D.R.; CARVALHO, P. In vitro–In vivo correlation in the development of oral drug formulation: A screenshot of the last two decades. **International Journal of pharmaceutics**, v. 580, p. 119210, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119210>>. Acesso em: 22 nov. 2021.

DEROLLEZ, P.; DUDOGNON, E.; AFFOUARD, F.; DANÈDE, F.; CORREIA, N.T.; DESCAMPS, M. Ab initio structure determination of phase II of racemic ibuprofen by X-ray powder diffraction. **Acta Crystallographica Section B**, n. 66, v.1, p. 76-80, nov. 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20101086>> Acesso em: 02 dez. 2021.

FERREIRA, O. A. **Guia prático da farmácia magistral**. 3 ed. São Paulo: Pharmabooks, 2008, 410p.

FONSECA, L.B.; LABASTIE, M.; SOUSA, V.P.; VOLPATO, N.M. Development and validation of a discriminative dissolution test for nimesulide suspensions. **AAPS Pharmaceutical Science and Technology**, v. 10, n. 4, p. 1145-1152, dez. 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2799586/pdf/12249_2009_Article_9320.pdf> Acesso em: 06 out. 2021.

GARÓGALO, D. de A.; CARVALHO, C. D. **Operações básicas de laboratório de manipulação boas práticas**. 1 ed. São Paulo: Érica, 2015. 144p. Disponível em: <<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788536531069/>> Acesso em: 17 nov. 2021.

GOLAN, D.E.; TASHJIAN A.H.; ARMSTRONG, E.J.; ARMSTRONG, A.W. **Princípios de Farmacologia. A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009, 882p.

GRANBERG, R.A.; RASMUSON, A.C. Solubility of paracetamol in pure solvents. **Journal of Chemical & Engineering Data**, v. 44, n. 6, p. 1391-1395, 1999. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/jc990124v>> Acesso em: 20 nov. 2021.

GRIFFIN, W. Calculation of HLB values of non-ionic surfactants. **Journal of the Society of Cosmetic Chemists**, v. 5, p. 249-256, 1954.

GROTZ, V.L. MUNRO, I.C. An overview of the safety of sucralose. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 55, n. 1, p. 1–5, 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19464334/>> Acesso em: 17 nov. 2021.

GÜLSÜN, T.; BUDAK, C.; VURAL, I.; SAHIN, S.; ÖNER, L. Preparation and characterization of nimesulide containing nanocrystal formulations. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 18, n. 3, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.3109/10837450.2012.663390>> Acesso em: 17 nov. 2021.

IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Diretoria de Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais. Gerência de Estudos e Análises da Dinâmica Demográfica. **Projeção da população do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade para o período 2010-2060**. Rio de Janeiro. 2018. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados>> Acesso em: 19 mar. 2021

IVANOVSKA V.; RADEMAKER C.; VAN DIJK L.; MANTEL-TEEUWISSE A. Pediatric drug formulations: a review of challenges and progress. **Pediatrics**, v. 134, n. 2, p. 361-72, ago. 2014.

KING, M.D.; BUCHANAN, W.D.; KORTER, T.M. Identification and quantification of polymorphism in the pharmaceutical compound diclofenac acid by terahertz spectroscopy and solid-state density functional theory. **Analytical Chemistry**, v. 83 n. 10, p. 3786–3792, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/ac2001934>> Acesso em: 19 nov. 2021.

KULSHRESHTHA, A.K.; SINGH, O.N.; WALL, G.M. **Pharmaceutical suspensions from formulation development to manufacturing**. 1 ed, New York: Springer, 2010, 327p.

KUMAR, R.S.; YAGNESH, N.S. Pharmaceutical suspensions: patient compliance oral dosage forms. **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 5, n.12, p. 1471-1537, nov. 2016. Disponível em: <https://www.wjpps.com/Wjpps_controller/abstract_id/6337> Acesso em: 14 mar. 2021.

LEE, E.H. A practical guide to pharmaceutical polymorph screening & selection. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 9, n. 4, p. 163–175. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ajps.2014.05.002>> Acesso em: 19 dez. 2021

LIU, F.; RANMAL, S.; BATCHELOR, H.K.; ORLU-GUL, M.; ERNEST, T.B.; THOMAS, I.W.; FLANAGAN, T.; KENDALL, R.; TULEU, C. Formulation factors affecting acceptability of oral medicines in children. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 492, n.1-2, p. 341-343, ago. 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25959115/>> Acesso em: 14 mar. 2021

LIMA, V.L.E. Os fármacos e a quiralidade: uma breve abordagem. **Química Nova** [online], v. 20, n. 6, p. 657-663, 1997. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0100-40421997000600015>> Acesso em: 22 nov. 2021

LOPES, R.A.; NEVES, F.A.R. Metanálise de estudos de bioequivalência: a intercambiabilidade de genéricos e similares que contêm hidroclorotiazida é possível, mas não àqueles com maleato de enalapril. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 32, n. 2, p. 173-181, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0101-28002010000200006>> Acesso em: 22 nov. 2021

LOPEZ, F.L.; ERNEST, T.B.; TULEU, C.; GUL, M.O. Formulation approaches to pediatric oral drug delivery: benefits and limitations of current platforms. **Expert Opinion Drug Delivery**, v. 12, n. 11, p. 1727-1740, 2015. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/17425247.2015.1060218>>. Acesso em: 28 mar. 2021.

MALHEIROS, L. R.; ROCHA, M.S.; da SILVA, Q.E.N.; BRITO, M.A.M. Panorama atual das políticas de medicamentos genéricos no Brasil: Revisão bibliográfica. **Brazilian Applied Science Review**, v. 5, n. 3, p. 1342-1354 mai. 2021. Disponível em: <<https://www.brazilianjournals.com/index.php/BASR/article/view/29504>> Acesso em: 17 set. 2021.

MATUR, N.; BANSHAL, R.; MATHUR, M. Evaluation of quality parameters on various brands of pediatric paracetamol suspension. **International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences**, v. 8, n. 3, p. 425-431. Disponível em: <<https://scopeindex.org/handle/sc/725>> Acesso em: 28 dez. 2021.

MCCONATHY, J; OWENS, M.J. Stereochemistry in drug action. **The Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry**. v. 5, n. 2, p. 70-73, 2003. <<https://doi.org/10.4088/pcc.v05n0202>> Acesso em: 22 dez. 2021.

MOLINSPIRATION CHEMINFORMATICS. Calculation of molecular properties and bioactivity score, 2021. Disponível em: <<http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>> Acesso em: 13 out. 2021

MORAES, S.L.; REZENDE, M.O.O. Determinação da concentração micelar crítica de ácidos húmicos por medidas de condutividade e espectroscopia. **Química Nova** [online]. v. 27, n. 5, p. 701-705. 2004. <<https://doi.org/10.1590/S0100-40422004000500004>> Acesso em: 17 set. 2021.

NAIR, B. Final report on the safety assessment of benzyl alcohol, benzoic acid, and sodium benzoate. **International Journal of Toxicology**, v. 20, n. 3, p. 23–50, 2001. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11766131/>> Acesso em: 17 jul. 2021.

NETTO, E.M.; SHUGAIR, N.S.M.S.A.Q; BALBINO, E.E.; CARVALHO, A.C.B. Comentários sobre o registro de fitoterápicos. **Revista Fitos**, v. 1, n. 3, p. 9-17, mar. 2006. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/19142/2/2.pdf>> Acesso em: 07 jun. 2021.

OH, S; SHIN, W.S.; KIM, H.T. Effects of pH, dissolved organic matter, and salinity on ibuprofen sorption on sediment. **Environmental Science and Pollution Research**, n. 23, p. 22882–22889, ago. 2016. Disponível em: <<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11356-016-7503-6.pdf>> Acesso em: 26 out. 2021.

ONU - ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. Departamento de Assuntos Econômicos e Sociais, Divisão de População. **World Population Prospects 2019**. dados customizados adquiridos via website. Nova York. 2019. Disponível em: <<https://population.un.org/wpp/DataQuery/>> Acesso em: 17 mar. 2021.

PAULETTO, P.S.; LUTKE, S.F.; DOTTO, G.L.; SALAU, N.P.G. Forecasting the multicomponent adsorption of nimesulide and paracetamol through artificial neural network. **Chemical Engineering Journal**, v. 412, p. 127527, mai 2021. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1385894720336494>> Acesso em: 29 dez. 2021.

PISANO, F.D; KOSTENBAUDER, H.B. Interaction of preservatives with macromolecules. II. Correlation of binding data with required preservative concentrations of p-hydroxybenzoates in the presence of tween 80. **Journal of American Pharmaceutil Association**. v. 48, n. 6, p. 289-293, jun. 1959. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13654082/>> Acesso em: 19 out. 2021.

POLONIO, M.L.T.; PERES, F. Consumo de aditivos alimentares e efeitos à saúde: desafios para a saúde pública brasileira. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, n. 8, p. 1653-1666, ago. 2009. Disponível em: <<https://www.scielo.org/pdf/csp/2009.v25n8/1653-1666/pt>> Acesso em: 19 out. 2021.

QUENTAL, C.; FILHO, S.S. Ensaio clínicos: capacitação nacional para avaliação de medicamentos e vacinas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 9, n. 4, p. 408-424, 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1415-790X2006000400002>> Acesso em: 29 dez. 2021.

RAINSFORD, K.D. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. **Inflammopharmacology**, v. 14, n. 3, p. 120–137. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s10787-006-1505-9>> Acesso em: 22 nov. 2021.

RANG, H.P.; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J.; HENSERSON, G. **Rang & Dale. Farmacologia**. 8ª ed. Elsevier, 2016, 1939p.

ROCHA, H.V.A.; AUGUSTO, R.S.; PRADO, L.D.; CARVALHO, E.M. Characterization of nimesulide and development of immediate release tablets. **Eclética Química**, v. 44, n. 3, p. 20-35, 2019. Disponível em: <<https://revista.iq.unesp.br/ojs/index.php/ecletica/article/view/970/952>> Acesso em: 25 dez 2021

ROSA, L. De S.; MARQUES-MARINHO, F. D.; BRAGA, S. L.; SOUZA, J. Equilibrium solubility study to determine fexofenadine hydrochloride BCS class and challenges in establishing conditions for dissolution profiles applied to suspension. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 56, e17737, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/s2175-97902020000217737>> Acesso em: 15 nov. 2021.

ROSA, M.F.; VILHENA, R. de O. Dissolução intrínseca: conceito e aplicações na indústria farmacêutica. **Revista Eletrônica de Farmácia**. v. 9, n. 1, p. 49-61, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.5216/ref.v9i1.17746>> Acesso em: 10 set. 2021.

ROUAZ K.; CHICLANA-RODRÍGUEZ, B.; NARDI-RICART, A.; SUÑÉ-POU, M.; MERCADÉ-FRUTOS, D.; SUÑÉ-NEGRE, J.M.; PÉREZ-LOZANO, P.; GARCÍA-MONTOYA. Excipients in the paediatric population: a review. **Pharmaceutics**. v. 13, n. 3, p. 387, mar. 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8000418/pdf/pharmaceutics-13-00387.pdf>> Acesso em: 10 set. 2021.

ROWE, R.C; SHESKEY, P.J.; QUINN M.E. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 6 ed. Londres: Pharmaceutical Press, 2009, 888p.

SANPHUI, P.; SARMA, B.; NANGIA, A. Phase transformation in conformational polymorphs of nimesulide. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 100, n. 6, p. 2287–2299, jan. 2011. Disponível em: . <<https://doi.org/10.1002/jps.22464>> Acesso em: 20 nov. 2021.

SANTOS, O.M.M.; REIS, M.E.D.; JACON, J.T.; LINO, M.E.S.; SIMÕES, J.S.; DORIGUETTO, A.C. Polymorphism: an evaluation of the potential risk to the quality of drug products from the Farmácia Popular rede própria. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 50, n. 1, p. 1-24, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1984-82502011000100002>> Acesso em: 10 set. 2021.

SCHIFFMAN, S.S.; ROTHER, K.I. Sucralose, A synthetic organochlorine sweetener: overview of biological issues. **Journal of Toxicology and Environmental Health**, v. 16, n. 7, p. 399–451, nov. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3856475/pdf/uteb16_399.pdf> Acesso em: 15 nov. 2021.

SCHUMACHER, G.E. The bulk compounding technology of liquids and semi-solids. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 26, n. 2, p. 70–99, 1969. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/ajhp/26.2.70>> Acesso em: 03 out. 2021.

SEEDHER, N.; BHATIA, S. Solubility enhancement of cox-2 inhibitors using various solvent systems. **AAPS Pharmaceutical Science and Technology**, v. 4, n. 3, p. 36–44, jun. 2003. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2750626/pdf/12249_2008_Article_43036.pdf> Acesso em: 20 nov. 2021.

SHAW, L.R.; IRWIN, W.J.; GRATTAN, T.J.; CONWAY, B.R. The effect of selected water-soluble excipients on the dissolution of paracetamol and ibuprofen. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 31, n. 6, p. 515–525, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/03639040500215784>> Acesso em: 15 nov. 2021.

SILVA, R.L.; VOLPATO, N. M. Meios para dissolução de comprimidos de nimesulida: ação dos tensoativos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. v. 38, n. 2, p. 163-172, abr. 2002. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1516-93322002000200005>> Acesso em: 15 nov. 2021.

SILVA, C.; RIBEIRO, A.; FERREIRA, D.; VEIGA, F. Administração oral de peptídios e proteínas: I. Estratégias gerais para aumento da biodisponibilidade oral. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 38, n. 2, p. 125-140, 2002a. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1516-93322002000200002>> Acesso em: 18 dez. 2021.

SILVA, A.S. da; SILVA, C.E. da R.; PAULA, F.R.; SILVA, F.E.B. da. Discriminative dissolution method for benzoyl metronidazole oral suspension. **AAPS Pharmaceutical Science and Technology**, v. 17, n. 3, p. 778–786, jun. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26349689/>> Acesso em: 15 nov. 2021.

SILVEIRA, C.A. da. Uso do viscosímetro Brookfield em determinações reológicas. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 1, n. 1, p. 41-43, 1991. Disponível em: <<https://www.revistapolimeros.org.br/article/5883712f7f8c9d0a0c8b4787/pdf/polimeros-1-1-41.pdf>> Acesso em: 17 out. 2021.

SOARES, T. **Caracterização e estudos de dissolução para hidroclorotiazida suspensão**. 2016. 153f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2016.

SOLOMONS, G.; FRYHLE, C.; SNYDER, S. **Química Orgânica**. 12 ed. Rio de Janeiro: LTC, 2018. vol. 1. 656p.

STORPIRTIS, S.; GONÇALVES, J.E; CHIANN, C; GAI, M.N. **Biofarmacotécnica**. 1ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. 321p.

STORPIRTIS, S; GAI, M.N; CAMPOS, D.R.; GONÇALVES, J.E. **Farmacocinética básica e aplicada**. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. 222p.

STORPIRTIS, S.; MARCOLONGO, R.; GASPAROTTO, F., VILLANOVA, C. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, Brasília, v. 16, n. 9, p. 51-56, 2004. Disponível em: <<http://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=303>> Acesso em: 16 out. 2021.

STRICKLEY, R.G.; IWATA, Q.; WU, S.; DAHL, T.C. Pediatric drugs: a review of commercially available oral formulations. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 97, n.5, p. 1731-1774, mai. 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/jps.21101>> Acesso em: 12 abr. 2021.

SUAREZ-SHARP, S; DELVADIA, P.R.; DORANTES, A.; DUAN, J. EXTERNBRINK, A.; GAO, Z.; GHOSH, T.; MIKSINSKI, S.P.; SEO, P. Regulatory perspectives on strength-dependent dissolution profiles and biowaiver approaches for immediate release (IR) oral tablets in new drug applications. **The AAPS Journal**, v. 18, n. 3, p. 578-588, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5256611/>> Acesso em: 19 mar. 2021.

SWAMI, R.; SINGH, G.; BHASIN, P.; DUREJA, H. In vitro dissolution profile comparison: a tool for biowaivers based on BCS. **Journal of Pharmaceutical Research, Bangalore**, v. 10, n. 2, p. 73-76, 2011. Disponível em: <<http://www.journalofpharmaceuticalresearch.org/index.php/kpc/article/view/89014/67695>> Acesso em: 21 out 2021.

TELFORD, R.; SEATON, C.C.; CLOUT, A.; BUANZ, A.; GAISFORD, S.; WILLIAMS, G.R.; PRIOR, T.J.; OKOYE, C.H.; MUNSHI, T.; SCOWEN, I.J. Stabilisation of metastable polymorphs: the case of paracetamol form III. **Chemical Communications**, v. 52, n. 81, p. 12028–12031, 2016. Disponível em: <<https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2016/cc/c6cc05006a> > Acesso em: 28 dez. 2021.

TONAZIO, L.; VILELA, M.M.P.; JESUS, R.R. de; PINTO, M.A. de O.; AMARAL, M.P.H do. Reações adversas dos adjuvantes farmacêuticos presentes em medicamentos para uso pediátrico. **HU Revista**, v. 37, n. 1, 2011. Disponível em: <<https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista/article/view/1120/526>> Acesso em: 21 out 2021.

TSAPATSARIS, N.; KOLSOV, B.A.; FISCHER, J.; BOLDYREVA, E.V.; DAEMEN, L.; ECKERT, J.; BORDALLO, H.N. Polymorphism of paracetamol: a new understanding of

molecular flexibility through local methyl dynamics. **Molecular Pharmaceutics**, v. 11, n. 3, p. 1032–1041, fev. 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/mp400707m>> Acesso em: 28 dez. 2021.

TURK, S.C.; SATANA, E.; BASAN, H.; GOGER, N. Determination of ibuprofen and paraben in pharmaceutical formulations using flow-injection and derivative spectrophotometry. **Journal of Analytical Chemistry**, v. 70, n. 1, jan. 2015. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1134%2FS1061934815010141>> Acesso em: 08 jun. 2021.

USP - United States Pharmacopeia. 43th ed., Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2020. 2592p.

WALSH, J.; RANMAL, S.R.; ERNEST, T.B.; LIU, F. Patient acceptability, safety and access: A balancing act for selecting age-appropriate oral dosage forms for paediatric and geriatric populations. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 536, p. 547–562, jul. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28705619/>> Acesso em: 28 mar. 2021

WILLIAMS, P.A.; HUGHES, C.E.; HARRIS, K.D.M. New insights into the preparation of the low-melting polymorph of racemic ibuprofen. **Crystal Growth & Design**, v. 12, n. 12, p. 5839–5845, 2012. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cg300599q>> Acesso em: 17 out. 2021.

ZANIN, S.M.W.; MIGUEL, M.D.; CHIMELLI, M.C.; OLIVEIRA, A.B. Determinação do equilíbrio hidrófilo-lipófilo (EHL) de óleos de origem vegetal. **Visão Acadêmica**, v. 3, n. 1., jun. 2004. Disponível em: <<https://revistas.ufpr.br/academica/article/view/494/407>> Acesso em: 17 out. 2021.

APÊNDICE A - Informações sobre as suspensões orais para uso pediátrico com registro no Brasil em 2021

C.T.	Princípio ativo	C.R.	Conc. (mg/mL)	Nome do produto	Laboratório
Anti-ácidos e anti-ulceroso ²	Alginato de sódio, bicarbonato de potássio	N	[100+20]/1	LuftaGastroPro	Reckitt Benckiser Brasil Ltda
	Carbonato de cálcio, hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio	E	[48,4+ 37+35,6]/1	Gelmax	EMS S/A
	Hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio, dimeticona	E	[40+30+5]/1	Pepsogel	Legrand Pharma Indústria Farmacêutica Ltda
			[80+80+6]/1	Mylanta plus	Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda
Anti-anêmicos	Bisglicinato ferroso, glicinato férrico	E	-	Fervitin	Nova Química Farmacêutica S/A
	Glicinato férrico	E	250/1	Neutrofer	EMS Sigma Pharma Ltda
Antiarrítmicos	Cloridrato de amiodarona	N	200/1	Ancoron	Libbs Farmacêutica Ltda
Antibacteriano ³	Cefaclor monoidratado	G	250/5; 375/5	Cefaclor	EMS S/A Germed Farmacêutica Ltda
		S		Ceclor	EMS Sigma Pharma Ltda
	Cefalexina	G	250/5	Cefalexina	Antibióticos Do Brasil Ltda
					EMS S/A Eurofarma Laboratórios S/A Multilab Indústria e Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda
		N	-	Keflex	Laboratórios Bagó do Brasil S/A
					S
	Estolato de eritromicina	G	25/1; 50/1	Estolato de eritromicina	
		S		Rubromicin	
	Rifampicina	S	20/1	FURP-rifampicina	Fundação para o remédio popular - FURP
	Sulfametoxazol + trimetoprima	G	[200+40]/5	Sulfametoxazol + trimetoprima	Cimed Indústria de Medicamentos Ltda
					EMS S/A Laboratório Teuto Brasileiro S/A Vitamedic Indústria Farmacêutica Ltda
		N	[400+80]/5	Bactrim® Bactrim® F	FarmaQuímica S/A
	S				[200+40]/5

				Medtrim	MedQuímica Indústria Farmacêutica Ltda
			[400+80]/5	Bacfar® F FUNED Sulfametoxazol + Trimetoprima Subtrax	Laboratório Farmacêutico Elofar Ltda Fundação Ezequiel Dias - FUNED Eurofarma Laboratórios S/A
Antidiar- réico	<i>Bacillus cereus</i>	N	1x10 ⁶ endósporos/mL	Biovicerin	Geyer Medicamentos S/A
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>		50 milhões/mL	Florax	Infan Indústria Química Farmacêutica nacional S/A
Anti- emético	Domperidona	G	1/1	Domperidona	Eurofarma Laboratórios SA Sanofi Medley Farmacêutica Ltda
		N		Motilium	Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda
		S		Domperix Peridal Perigite	Eurofarma Laboratórios S/A Cosmed Indústria de cosméticos e medicamentos S/A Uci - Farma Indústria Farmacêutica Ltda
Antiepi- lépticos	Carbamazepina	G	20/1	Carbamazepina	Hipolabor Farmacêutica Ltda Sanofi Medley Farmacêutica Ltda Sanval Comércio e Indústria Ltda União Química Farmacêutica Nacional S/A
		N		Tegretol	Novartis Biociências S/A
		S		Uni-carbamaz	União Química Farmacêutica nacional S/A
	Oxcarbazepina	G	60/1	Oxcarbazepina	União Química Farmacêutica nacional S/A
		N		Trileptal	Novartis biociências S/A
		S		Oxcarb	União Química Farmacêutica Nacional S/A
Anti- fiséticos intesti- nais	Simeticona	N	75/1	Mylicon	Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda
Anti- fúngicos	Nistatina	G	100.000 UI/mL	Nistatina	Cristália Produtos Químicos farmacêuticos Ltda EMS S/A Germed Farmacêutica Ltda Laboratório Teuto Brasileiro S/A Legrand Pharma Indústria Farmacêutica Ltda Nova Química Farmacêutica S/A Prati Donaduzzi & Cia Ltda
		N		Canditrat®	Laboratório Teuto Brasileiro S/A
		S		Micostalab	Multilab Indústria e Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda

				Nidazolin Nistamax	Laboratil Farmacêutica Ltda Natulab Laboratório S/A
	Posaconazol	N	40/1	Noxafil	Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda
Anti-helmínticos ²	Albendazol	G	40/1	Albendazol	Aché Laboratórios Farmacêuticos S/A EMS S/A Laboratório Teuto Brasileiro S/A Legrand Pharma Indústria Farmacêutica Ltda Nova Química Farmacêutica S/A Prati Donaduzzi & Cia Ltda Sanofi Medley Farmacêutica Ltda
					N
		S		Albel Albentel Beltazin Parasin	Geolab Indústria Farmacêutica S/A Laboratório Teuto Brasileiro S/A Indústria Farmacêutica Melcon do Brasil S/A Aché Laboratórios Farmacêuticos S/A
	Mebendazol	G	20/1	Mebendazol	Belfar Ltda Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda EMS S/A Geolab Indústria Farmacêutica S/A GreenPharma Química e Farmacêutica Ltda
		N			Helmilab
		Metronidazol	S	40/1	Helmizol
	Tiabendazol	N	50/1	Thiaben	Uci - farma Indústria Farmacêutica Ltda
Anti-histamínicos	Cloridrato de fexofenadina	G	6/1	Cloridrato de fexofenadina	EMS S/A Legrand Pharma Indústria Farmacêutica Ltda Sanofi Medley Farmacêutica Ltda
		N		Allegra	Sanofi Medley Farmacêutica Ltda
Anti-inflamatórios ²	Diclofenaco resinato	G	15/1	Diclofenaco resinato	IFarma Indústria Farmacêutica Ltda Cimed Indústria De Medicamentos Ltda EMS S/A Germed Farmacêutica Ltda Laboratório Teuto Brasileiro S/A
		S		Diclac p Fenaflan Fenaren Flaxxil Probenxil	Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda Laboratório Teuto Brasileiro S/A União Química Farmacêutica Nacional S/A Cimed Indústria de Medicamentos Ltda

Ibuprofeno	G	50/1;100/1	Ibuprofeno	Aché Laboratórios Farmacêuticos S/A Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A Geolab Indústria Farmacêutica S/A Germed Farmacêutica Ltda Laboratório Globo Ltda Legrand Pharma Indústria Farmacêutica Ltda Medquímica Indústria Farmacêutica Ltda Nova Química Farmacêutica S/A Prati Donaduzzi & cia Ltda Sanofi medley Farmacêutica Ltda	
		50/1		Laboratório Teuto Brasileiro S/A	
		100/1		Cimed Indústria De Medicamentos Ltda IFarma Indústria Farmacêutica Ltda	
	N	30/1;50/1;100/1	Alivium	Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S/A	
	S	20/1	Ibuprotrat	Natulab Laboratório	
		50/1	Aludor Buprovil Ibufran Zediv	Cifarma Científica Farmacêutica Ltda Multilab Indústria e Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda Laboratório Neo Química Com. e Ind. Ltda Nortis Farmacêutica Ltda	
		50/1; 100/1	Ibuliv Ibupromed Termomed ibup	EMS S/A Medquímica Indústria Farmacêutica Ltda Sanofi Medley Farmacêutica Ltda	
		100/1	Ibuflex	Legrand Pharma Indústria Farmacêutica Ltda	
	Nimesulida	G	50/1	Nimesulida	IFarma Indústria Farmacêutica Ltda Aché Laboratórios farmacêuticos S/A Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S/A Cimed Indústria de Medicamentos Ltda EMS S/A Laboratório Teuto brasileiro S/A Multilab Indústria e comércio de produtos farmacêuticos Ltda Prati Donaduzzi & Cia Ltda Vitamedic Indústria Farmacêutica Ltda
					N
S		Nortlid Cimelide Inflalid	Nortis Farmacêutica LTDA Cimed Indústria de medicamentos Ltda Legrand Pharma Indústria Farmacêutica Ltda		

				Niflag Nimelit Nimesilam Nimesulix Nisoflan	Nova Química Farmacêutica S/A Vitamedic Indústria Farmacêutica Ltda EMS sigma Pharma Ltda Laboratório Teuto brasileiro S/A Geolab Indústria Farmacêutica S/A
	Paracetamol	G	100/1	Paracetamol	Cifarma Científica Farmacêutica Ltda Cimed Indústria de medicamentos Ltda EMS S/A Germed Farmacêutica Ltda Legrand Pharma Indústria Farmacêutica Ltda Theodoro f sobral & cia Ltda
			32/1; 100/1		Sanofi Medley Farmacêutica Ltda
		N	32/1	Tylenol® Criança	Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda
			100/1	Tylenol® Bebê	
			140/1	Pratium	Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S/A
		S	32/1	Tylemax® Criança	Natulab Laboratório
	100/1		Tylemax® Bebê		
Antiprotozoários	Benzoilmetronidazol	G	40/1	Benzoilmetronidazol	Belfar Ltda EMS S/A Prati Donaduzzi & Cia Ltda
		S		Flagimax	Belfar Ltda
Antitus-sígenos	Fendizoato de cloperastina	S	35,4/1	Seki	Zambon laboratorios farmacêuticos Ltda
Expectorante	<i>Ananas comosus</i> (L.)	F	0,66/1	Melxi	Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda
F. simples	<i>Silybum marianum</i> (L.)	F	-	Hepat	Mabra Farmacêutica Eireli
Polivitamínicos com minerais	Acetato de racealfatocoferol, cloridrato de tiamina, colecalciferol, ferredato de sódio, nicotinamida, palmitato de retinol, pantotenato de cálcio, fosfato sódico de riboflavina	E	-	Dorical kids	Legrand Pharma Indústria Farmacêutica Ltda

C.T., Categoria Terapêutica; C.R., Categoria Regulatória; E, Específico; F, Fitoterápico; G, Genérico; N, Novo; S, Similar.

⁽¹⁾ GOLAN, *et al.*, 2009; ⁽²⁾ RANG, *et al.*, 2012.

APÊNDICE B - Informações sobre os pós para suspensão oral pediátrica com registro no Brasil em 2021

C.T.	Princípio ativo	C.R.	Conc. (mg/mL)	Nome do produto	Laboratório	
Anti-bacteriano	Amoxicilina tri-hidratada (ATH)	G	250/5; 500/1	Amoxicilina tri-hidratada	IFarma Indústria Farmacêutica Ltda Cimed Indústria de Medicamentos Ltda EMS S/A Germed Farmacêutica Ltda Prati-Donaduzzi & Cia Ltda União Química Farmacêutica nacional S/A	
			400/5		Aché Laboratórios Farmacêuticos S/A	
		N	250/5; 500/1	Amoxil; Amoxil BD®	GlaxoSmithKline Brasil Ltda	
		S	250/5	Amox-EMS® Amoximed Duzimicin Furp - amoxicilina Novocilin	EMS S/A Cimed Indústria de Medicamentos Ltda Prati-Donaduzzi & Cia Ltda Fundação para o Remédio Popular Aché Laboratórios Farmacêuticos S/A	
				250/1; 500/1	Velamox Polimoxil; Polimoxil BD	EMS Sigma Pharma Ltda Legrand Pharma Indústria Farmacêutica Ltda
				400/5	Atak	Momenta Farmacêutica Ltda
		S	[250 + 62,5/5]	Policlavumoxil®	EMS S/A	
		G	[400+ 57/5]	Amoxicilina + clavulanato de potássio	Cellera Farmacêutica S/A. EMS S/A Eurofarma Laboratórios S/A. Legrand Pharma Indústria Farmacêutica Ltda Prati-Donaduzzi & Cia Ltda Ranbaxy Farmacêutica Ltda	
	Aclaf Atak clav Emyclam Lânico Novamox Policlavumoxil bd® Sinot clav Uciclav			Laboratório Farmacêutico Elofar Ltda Momenta Farmacêutica LTDA Mylan Laboratórios Supera Farma Laboratórios Aché Laboratórios Farmacêuticos S/A EMS S/A Eurofarma Laboratórios S/A. Uci - Farma Indústria Farmacêutica Ltda		
	-			Kelare	Cellera Farmacêutica	
	ATH + sulbactan pivoxila	S	[200/1 + 50/1]	Septam bd	Arese Pharma Ltda	
	Ampicilina	G	250/5	Ampicilina	EMS S/A	

	Axetilcefuroxima	S	50/1	Ampicilab	Prati-Donaduzzi & CIA Ltda
		G		Axetilcefuroxima	Multilab ind. E com. De produtos Farmacêuticos Ltda
		N		Zinnat	Ranbaxy Farmacêutica Ltda GlaxoSmithKline Brasil Ltda
	Azitromicina diidratada	G	200/5	Azitromicina diidratada	EMS S/A. Eurofarma Laboratórios S/A Prati-Donaduzzi & Cia Ltda
		S		Astro Azi Azitrogran Azitrolab Azitrophar	Eurofarma Laboratórios S/A EMS Sigma Pharma Ltda Legrand Pharma Indústria Farmacêutica Ltda Multilab ind. E com.de produtos Farmacêuticos Ltda Pharlab Indústria Farmacêutica S/A.
	Cefadroxila	G	250/5 250/5; 500/5	Cefadroxila	Eurofarma Laboratórios S/A EMS S/A
		S	250/5	Osadrox	Sandoz do Brasil ind. Farm. Ltda
	Cefalexina monoidratada	G	250/5	Cefalexina	EMS S/A
		S		Uni cefalexin	União Química Farmacêutica nacional S/A
	Anti-helmínticos	Nitazoxanida	G	20/1	Nitazoxanida
N			Anitta		Farmoquímica S/A
S			Azox Minti Pará Rudite Tanisae		Eurofarma Laboratórios S/A Momenta Farmacêutica Ltda Supera Farma Laboratórios S/A EMS S/A Aché Laboratórios Farmacêuticos S/A.

C.T., Categoria Terapêutica; C.R., Categoria Regulaória; G, Genérico; N, Novo; S, Similar.

APÊNDICE C - Informações sobre as suspensões orais pediátricas anti-inflamatórias com registro no Brasil em 2021

P.A.	C.R.	Nome do produto	mg/mL	Laboratório	Excipientes
Diclofenaco resinato	Genérico	Diclofenaco resinato	15/1	IFarma Indústria Farmacêutica Ltda Cimed Indústria de Medicamentos Ltda EMS S/A Germed Farmacêutica Ltda Laboratório Teuto Brasileiro S/A	Indisponível Aroma de tutti-frutti, ciclamato de sódio, dióxido de silício, parabenos (metil/propil), petrolato líquido, sacarina sódica BHT, dióxido de silício, aroma de tutti-frutti, óleo de rícino hidrogenado etoxilado, parabenos (metil/propil), petrolato líquido, resina de troca iônica, sacarina sódica BHT, dióxido de silício, aroma de tutti-frutti, óleo de rícino hidrogenado etoxilado, petrolato líquido, propilparabeno, resina de troca iônica, sacarina sódica Aroma de tutti-frutti, BHT, BHA, dióxido de silício, petrolato líquido, sacarina sódica
	Similar	Diclac P Fenaflan Fenaren Flaxxil Probenxil		Sandoz Do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda Laboratório Teuto Brasileiro S/A União Química Farmacêutica Nacional S/A Cimed Indústria de Medicamentos Ltda	ácido cítrico, ácido sórbico; água, aroma de morango, ciclamato de sódio, hietelose, óleo de rícino hidrogenado, parabenos (metil/propil), sacarina sódica, sorbitol Aroma de tutti-frutti, BHA, BHT, dióxido de silício, petrolato líquido, sacarina sódica Álcool etílico, aroma de tutti-frutti, ciclamato de sódio, dióxido de silício, parabenos (metil/propil), petrolato líquido, sacarina sódica Aroma de tutti-frutti, ciclamato de sódio, dióxido de silício, parabenos (metil/propil), petrolato líquido, sacarina sódica
Ibuprofeno	Genérico	Ibuprofeno	50/1	Laboratório Teuto Brasileiro S/A	Ácido cítrico, água de osmose reversa, aroma de tutti-frutti, benzoato de sódio, dióxido de titânio, glicerol, goma xantana, polissorbato 80, sorbitol, sucralose
			50/1 ^a , 100/1 ^b	Aché Laboratórios Farmacêuticos S/A Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S/A Geolab Indústria Farmacêutica S/A Germed Farmacêutica Ltda	Ácido cítrico, água purificada, aroma de morango, benzoato de sódio, dióxido de titânio, glicerol, goma xantana, PPG, sorbitol, sucralose Ácido cítrico, aroma artificial de tutti-frutti, aroma artificial de frutas roxas ^b , benzoato de sódio, ciclamato de sódio, dióxido de titânio, glicerol, goma xantana, polissorbato 80 ^a , PPG, sacarina sódica, sorbitol, sucralose ^b Ácido cítrico, água purificada, aroma de tutti-frutti, benzoato de sódio, ciclamato de sódio, dióxido de titânio, glicerol, goma xantana, polissorbato 80, PPG, sacarina sódica, sorbitol Ácido cítrico, água purificada, aroma artificial de baunilha ^b , aroma salada de fruta ^b , benzoato de sódio, ciclamato de sódio, dióxido de

			Laboratório Globo Ltda	titânio, aroma de tutti-frutti ^a , glicerol, goma xantana, PPG ^a , sacarina sódica, sorbitol, sucralose ^b Ácido cítrico, água purificada, aroma de morango, benzoato de sódio, ciclamato de sódio, dióxido de titânio, glicerol, goma xantana, polissorbato 80, PPG, sacarina sódica, sorbitol, sucralose
			Legrand Pharma Indústria Farmacêutica Ltda	Ácido cítrico, água purificada, aroma artificial de baunilha ^b , aroma salada de fruta ^b , benzoato de sódio, ciclamato de sódio, dióxido de titânio, aroma de tutti-frutti ^a , glicerol, goma xantana, PPG ^a , sacarina sódica, sorbitol, sucralose ^b
			MedQuímica Indústria Farmacêutica Ltda	Ácido cítrico, água purificada, aroma de tutti-frutti, aroma de morango ^b , benzoato de sódio, ciclamato de sódio, dióxido de titânio, glicerol, goma xantana, polissorbato 80, PPG, sacarina sódica, sorbitol, sucralose
			Nova Química Farmacêutica S/A	Ácido cítrico, água purificada, aroma artificial de baunilha ^b , aroma salada de fruta ^b , benzoato de sódio, ciclamato de sódio, dióxido de titânio, aroma de tutti-frutti ^a , glicerol, goma xantana, PPG ^a , sacarina sódica, sorbitol, sucralose ^b
			Prati Donaduzzi & CIA Ltda	Acessulfame potássico, ácido cítrico, água purificada, aroma de açúcar, aroma de bala, aroma de morango, benzoato de sódio, carmelose sódica, celulose microcristalina (CMC), dióxido de titânio, glicerol, goma xantana, LSS, manitol, PPG, sacarina sódica, simeticona, sorbitol, sucralose
			Sanofi Medley Farmacêutica Ltda	Ácido cítrico, água purificada, aroma de baunilha, aroma de cereja, aroma de morango, benzoato de sódio ciclamato de sódio, dióxido de titânio, glicerol, goma xantana, LSS, sacarina sódica, simeticona, sucralose
			100/1	1farma Indústria Farmacêutica Ltda
Cimed Indústria de Medicamentos Ltda	Ácido cítrico, água purificada, aroma de morango, aroma de tutti-frutti, benzoato de sódio, ciclamato de sódio, dióxido de titânio, glicerol, goma xantana, polissorbato 80, PPG, sacarina sódica, sorbitol, sucralose			
Novo	Alivium	30/1; 50/1, 100/1	Cosmed Indústria de Cosméticos e medicamentos S/A	Ácido cítrico, água, aroma artificial de tutti-frutti, benzoato de sódio, ciclamato de sódio, dióxido de titânio, glicerol, goma xantana, polissorbato 80, PPG, sacarina sódica, sorbitol
Similar	Aludor	50/1	Cifarma Científica Farmacêutica Ltda	Ácido cítrico, água purificada, aroma artificial de tutti-frutti, benzoato de sódio, dióxido de titânio, glicerol, goma xantana, polissorbato 80, PPG, sacarina sódica, sorbitol

		Buprovil		Multilab Indústria e Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda	Ácido cítrico, água purificada, aroma tutti-frutti, benzoato de sódio, ciclamato de sódio, dióxido de titânio, glicerol, goma xantana, polissorbato 80, PPG, sacarina sódica, sorbitol, sucralose
		Ibuprofen		Laboratório Neo Química Com. e Ind. Ltda	Ácido cítrico, água, aroma artificial de tutti-frutti, benzoato de sódio, ciclamato de sódio, dióxido de titânio, glicerol, goma xantana, parabenos (metil/propil), polissorbato 80, sacarina sódica, sorbitol
		Ibuprofen		Natulab Laboratório	Ácido cítrico, água purificada, aroma de framboesa, benzoato de sódio, CMC, carmelose sódica, dióxido de titânio, glicerol, goma xantana, polissorbato 80, PPG, sacarina sódica, simeticona
		Zediv		Nortis Farmacêutica Ltda	Indisponível
		Ibuliv	50/1, 100/1	EMS S/A	Ácido cítrico, água purificada, benzoato de sódio, ciclamato de sódio, dióxido de titânio, aroma de tutti-frutti, glicerol, goma xantana, PPG, sacarina sódica, sorbitol
		Ibuprofen		MedQuímica Indústria Farmacêutica Ltda	Ácido cítrico, água, aroma artificial de morango, benzoato de sódio, ciclamato de sódio, dióxido de titânio, glicerol, goma xantana, polissorbato 80, PPG, sacarina sódica, sorbitol, sucralose
		Termomed ibup		Sanofi Medley Farmacêutica Ltda	Ácido cítrico, água purificada, aroma de baunilha, aroma de cereja, aroma de morango, benzoato de sódio ciclamato de sódio, dióxido de titânio, glicerol, goma xantana, LSS, sacarina sódica, simeticona, sucralose
		Ibuprofen	100/1	Legrand Pharma Indústria Farmacêutica Ltda	Ácido cítrico, água purificada, aroma artificial de baunilha, aroma salada de fruta, benzoato de sódio, ciclamato de sódio, dióxido de titânio, glicerol, goma xantana, sacarina sódica, sorbitol, sucralose
Nimesulida	Genérico	Nimesulida	50/1	Ifarma Indústria Farmacêutica Ltda	Ácido cítrico, água purificada., aroma de doce de leite, ciclamato de sódio, citrato de sódio, goma xantana, LSS, parabenos (metil/propil), polissorbato 80, sacarina sódica, sorbitol
				Aché Laboratórios Farmacêuticos S/A	Ácido cítrico, água purificada, aroma de acerola, citrato de sódio, goma xantana, LSS, parabenos (metil/propil), sacarose, sorbitol
				Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S/A	Ácido cítrico, álcool etílico, água, ciclamato de sódio, citrato de sódio, aroma de baunilha, aroma de morango, goma xantana, parabenos (metil/propil), sacarina sódica, sorbitol
				Cimed Indústria de Medicamentos Ltda	Ácido cítrico, água purificada, aroma de doce de leite, ciclamato de sódio, citrato de sódio, goma xantana, LSS, sacarina sódica, parabenos (metil/propil), polissorbato 80, sorbitol
				EMS S/A	Ácido cítrico, água purificada., álcool etílico, benzoato de sódio, carmelose sódica + CMC, ciclamato de sódio, aroma de framboesa, glicerol, óleo de rícino hidrogenado etoxilado, parabenos (metil/propil), sacarina sódica, silicato de alumínio e magnésio, simeticona

			Laboratório Teuto Brasileiro S/A Prati Donaduzzi & CIA Ltda Multilab Indústria e comércio de produtos farmacêuticos Ltda Vitamedic Indústria Farmacêutica Ltda	Ácido cítrico, água de osmose reversa, aroma de pêssigo, carmelose sódica + CMC, ciclamato de sódio, goma xantana, parabenos (metil/propil), polissorbato 80, PPG, sacarina sódica, sorbitol Ácido cítrico, água purificada, aroma líquido de baunilha, citrato de sódio, goma xantana, parabenos (metil/propil), PPG, sacarose refinada Ácido cítrico, parabenos (metil/propil), citrato de sódio, LSS, sorbitol, goma xantana, sacarina sódica, ciclamato de sódio, aroma de doce de leite, polissorbato 80, água purificada. Ácido cítrico, água deionizada., álcool etílico, ciclamato de sódio, citrato de sódio diidratado, aroma de baunilha, aroma de morango, goma xantana, LSS, parabenos (metil/propil), sacarina sódica, sorbitol	
	Novo	Nisulid	Aché Laboratórios Farmacêuticos S/A	Ácido cítrico, água purificada, aroma de acerola, citrato de sódio, goma xantana, LSS, parabenos (metil/propil), sacarose, sorbitol	
	Similar	Cimelide Inflalid Niflag Nimelit Nimesilam Nimesulix Nisoflan Nortlid	Cimed Indústria de medicamentos Ltda Legrand Pharma Indústria Farmacêutica Ltda Nova Química Farmacêutica S/A Vitamedic Indústria Farmacêutica Ltda EMS Sigma Pharma Ltda Laboratório Teuto Brasileiro S/A Geolab Indústria Farmacêutica S/A Nortis Farmacêutica Ltda	Ácido cítrico, água purificada, aroma de doce de leite, ciclamato de sódio, citrato de sódio, goma xantana, LSS, parabenos (metil/propil), polissorbato 80, sacarina sódica, sorbitol Ácido cítrico, água purificada, álcool etílico, benzoato de sódio, carmelose sódica + CMC, ciclamato de sódio, aroma de framboesa, glicerol, óleo de rícino hidrogenado etoxilado, parabenos (metil/propil), sacarina sódica, silicato de alumínio e magnésio, simeticona Ácido cítrico, água purificada, álcool etílico, ciclamato de sódio, citrato de sódio, aroma de baunilha, aroma de morango, goma xantana, LSS, parabenos (metil/propil), sacarina sódica, sorbitol Ácido cítrico, água purificada, álcool etílico, benzoato de sódio, carmelose sódica + CMC, ciclamato de sódio, aroma de framboesa, glicerol, óleo de rícino hidrogenado etoxilado, parabenos (metil/propil), sacarina sódica, silicato de alumínio e magnésio, simeticona Ácido cítrico, água de osmose reversa, aroma de pêssigo, carmelose sódica, ciclamato de sódio, CMC, goma xantana, parabenos (metil/propil), polissorbato 80, PPG, sacarina sódica, sorbitol Indisponível	
Pa ra	Ge né	Paracetamol	32/1; 100/1	Sanofi Medley Farmacêutica Ltda	Ácido cítrico, água purificada, aroma de cereja, aroma de morango, benzoato de sódio, carmelose sódica, ciclamato de sódio, CMC,

				glicerol, goma xantana, sorbitol, sucralose, vermelho de ponceau, xarope de frutose de milho
		100/1	Cifarma Científica Farmacêutica Ltda Cimed Indústria de medicamentos Ltda EMS S/A Germed Farmacêutica Ltda Legrand Pharma Indústria Farmacêutica Ltda Theodoro F Sobral & CIA Ltda	Indisponível Ácido cítrico, água purificada, aromas de frutas vermelhas e cereja líquido, benzoato de sódio, CMC, corante vermelho eritrosina, corante vermelho ponceau, glicerol, goma xantana, parabenos (metil/propil), sacarina sódica, sorbitol, xarope de frutose de milho Ácido cítrico, água purificada, benzoato de sódio, carmelose sódica, CMC, ciclamato de sódio, corante vermelho 40 solúvel, aroma de cereja, glicerol, goma xantana, PPG, propilparabeno, sacarina sódica, sorbitol, sucralose Indisponível
	Novo	Tylenol® Criança; Tylenol® Bebê	32/1 ^a ; 100/1 ^b	Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda Ácido cítrico, água purificada, aroma artificial de cereja ^a , aroma artificial de frutas e bala ^b , benzoato de sódio, corante vermelho 40 solúvel, glicerol, goma xantana, parabenos (metil/propil), PPG, sorbitol, xarope de frutose de milho
		Pratium	140/1	Cosmed Indústria de Cosméticos e medicamentos S/A Água, aroma artificial de frutas roxas, benzoato de sódio, ciclamato de sódio, dióxido de titânio, glicerol, goma xantana, PPG, sacarina sódica, sorbitol, sucralose
	Simi-lar	Tylemax® Criança; Tylemax® Baby	32/1 ^a ; 100/1 ^b	Natulab Laboratório Ácido cítrico anidro, água purificada, aroma de tutti-frutti ^a , aroma frutas vermelhas, benzoato de sódio, CMC, corante vermelho ponceau, glicerol, goma xantana, sacarina sódica, sorbitol

P.A., princípio ativo; C.R., categoria regulatória; BHA, butil-hidroxianisol; BHT, butil-hidroxitolueno; CMC, carboximetilcelulose; LSS, laurilsulfato de sódio; PPG, propilenoglicol.