



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM**  
**CURSO DE FARMÁCIA**

**EDERSON LAURINDO HOLANDA DE SOUSA**

**DESENVOLVIMENTO DE UMA FORMA FARMACÊUTICA LÍQUIDA DE  
CLORIDRATO DE VALGANCICLOVIR PARA PEDIATRIA E SEU ESTUDO DE  
ESTABILIDADE**

**FORTALEZA**

**2013**

**EDERSON LAURINDO HOLANDA DE SOUSA**

**DESENVOLVIMENTO DE UMA FORMA FARMACÊUTICA LÍQUIDA DE  
CLORIDRATO DE VALGANCICLOVIR PARA PEDIATRIA E SEU ESTUDO DE  
ESTABILIDADE**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido à disciplina de monografia II do Curso de Graduação em Farmácia da faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Me. Said G. da Cruz Fonseca

**FORTALEZA**

**2013**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca de Ciências da Saúde

---

S696d	<p>Sousa, Ederson Laurindo Holanda de. Desenvolvimento de uma forma farmacêutica líquida de cloridrato de valganciclovir para pediatria e seu estudo de estabilidade/ Ederson Laurindo Holanda de Sousa. - 2013. 51 f. : il.</p> <p>Monografia (Graduação) - Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem. Curso de Farmácia, Fortaleza, 2013. Orientação: Prof<sup>ª</sup>. Me. Said G. da Cruz Fonseca.</p> <p>1. Pediatria 2. Prescrições de Medicamentos 3. Ganciclovir I. Título.</p>
-------	--

---

CDD 618.92

**EDERSON LAURINDO HOLANDA DE SOUSA**

**DESENVOLVIMENTO DE UMA FORMA FARMACÊUTICA LÍQUIDA DE  
CLORIDRATO DE VALGANCICLOVIR PARA PEDIATRIA E SEU ESTUDO DE  
ESTABILIDADE**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido à disciplina de monografia II do Curso de Graduação em Farmácia da faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovada em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Me. Said G. da Cruz Fonseca (Orientador)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Teresa Maria de Jesus Ponte Carvalho  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Bruna Cristina Cardoso Martins

Farmacêutica Hospital Walter Cantídio - Universidade Federal do Ceará (UFC)

A Deus.

Aos meus pais e familiares pelo depósito de confiança, força e fé em mim.

Aos amigos e todos que cruzaram meu caminho que, de alguma forma, puseram seu tijolo nesta edificação.

## AGRADECIMENTO

Agradeço, primeiramente a Deus, pelo dom da sabedoria e por hoje ter a plena certeza que ele me escolheu para vencer; pois caso contrário, estaria fadado a ser mais um dentre milhares e não a ser aquele que reverteu o jogo e quis ir além.

Agradeço aos meus pais, José Edson e Maria Elizabete. Ao meu pai, um caminhoneiro sem muita escolaridade, mas com muita honra e sensibilidade para me deixar o que há de mais valioso, os estudos. Como ele mesmo diz:” Não tenho nada a lhe oferecer de herança, apenas a possibilidade de lhe educar e de lhe fazer um Homem digno.” Minha mãe, uma dona de casa por abdição, que doou sua vida para cuidar de seus filhos e fazer com que eles fossem “alguém na vida”. Ela que em muito batalhou para nos educar, e que mesmo na sua forma rude de ser, soube nos transmitir ensinamentos, valores e princípios que constroem a nossa essência. As minhas irmãs, Emanuelle e Danyelle, que sempre estiveram comigo e me apoiaram nas minhas principais decisões. E que seus olhares de admiração sempre me motivaram a tentar fazer mais e mais e da melhor forma.

Ao professor Said, a quem nomeio de “Oráculo” por ser aquele que tudo sabe, tudo vê, tudo faz. Mesmo não tendo palavras para lhe dizer o quanto admiro, acho que a figura dele ultrapassa a de um professor, chegando a de um pai; pai de muito filhos a cada semestre de faculdade, a quem também me apropriei. Dedico este trabalho a ele, mesmo sabendo que tal não chega perto de seu imenso conhecimento acadêmico, tampouco da perfeição e exatidão que são suas palavras de ensinamentos. Um homem de uma sapiência invejável, daqueles que quando partir para uma outra dimensão, nos causará um pesar pelo fato de o mundo perder algo de tão precioso e ímpar.

Aos amigos e familiares, aos ex-professores e a todos que em um determinado momento cruzarão meu caminho; dos quais pude absorver suas melhores qualidades, superar e evitar seus piores defeitos, bem como, aprender a reparar os meus próprios erros.

Agradeço ao Hospital Geral de Fortaleza (Farmacêutico Márcio Batista), assim como, ao Hospital Universitário Walter Cantídio (Farmacêutica Bruna Cristina) por propiciarem a viabilidade deste estudo. Sou grato ao Hospital Regional UNIMED-Fortaleza (Farmacêutica Giselle Brilhante e os demais), pela experiência da farmácia clínica que me permitiu abrir os olhos para uma nova visão, para a arte de cuidar do próximo na forma de pacientes que tanto necessitam dos nossos conhecimentos para amenizar suas dores e sofrimentos.

“O Senhor fez a terra produzir os medicamentos:  
o homem sensato não os despreza<sup>4</sup>.

O Altíssimo deu-lhes a ciência da medicina para  
ser honrado em suas maravilhas<sup>6</sup>; e dela se serve  
para acalmar as dores e curá-las; o farmacêutico  
faz misturas agradáveis, compõe unguentos úteis  
à saúde, e seu trabalho não terminará<sup>7</sup>, até que a  
paz divina se estenda sobre a face da terra<sup>8</sup>.”  
(Eclesiástico, 38, 4-8)

## RESUMO

Medicamento é um produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. A falta de medicamentos específicos aos pacientes pediátricos deve-se às dificuldades de estudos clínicos de fármacos nesta população, junto a falta de estudos de medicina baseados em evidências; levando aos altos índices de medicamentos *Off-label* e *Unlicensed* usados na pediatria. Comprimidos de VALCYTE® 450 mg contém Cloridrato de Valganciclovir (VGC), o qual é um éster L-Valina de Ganciclovir (GCV) eficaz *in vitro* contra Herpes vírus, mas é usado principalmente contra a infecção por Citomegalovírus (CMV) na pediatria, inibindo a polimerase do DNA viral. O presente trabalho teve como objetivo transformar uma forma farmacêutica sólida, comprimidos de VGC 450 mg, em uma forma líquida de uso pediátrico, avaliando sua viabilidade técnica e econômica. Foram realizadas as seguintes avaliações: Manipulação de suspensões do ativo a 50 mg/mL nos veículos água, xarope simples e no veículo denominado GUTE (a base de goma xantana); avaliação da qualidade quanto ao comportamento reológico (viscosidade), à velocidade de sedimentação, ao pH, à densidade e ao teor do ativo por um período de 160 dias. Os resultados demonstraram que as formulações em água e em GUTE apresentaram estabilidade física e química; o mesmo padrão ácido do pH; pequenas variações da densidade e do teor; comportamento pseudo-plástico para o GUTE e ligeiramente dilatante para a água; rápida sedimentação em água e baixa em GUTE. Concluiu-se que não foi possível manipular suspensões de VGC em xarope por inviabilidade técnica. Porém em água e em GUTE foi possível e prático; estáveis por 160 dias; manipuladas com qualidade e rigor técnico; a baixos custos e que o GUTE demonstrou ser o melhor veículo por agregar maiores vantagens técnicas.

**Palavras-chave:** Pediatria. *Off-label/Unlicensed*. Valganciclovir. GUTE.

## ABSTRACT

Drugs is a pharmacist product, technically obtained or prepared with prophylactic, curative, palliative or diagnostic purposes. The lack of specific drugs to pediatric patients due to the difficulties of clinical trials of drugs in this population, with the lack of studies of evidence-based medicine, leading to high rates of drug Unlicensed and Off-label use in pediatrics. VALCYTE<sup>®</sup> tablet contains 450 mg of valganciclovir hydrochloride (GCV), which is an L-valine ester of ganciclovir (GCV) effective in vitro against herpes virus, but is primarily used against infection with cytomegalovirus (CMV) in pediatrics, inhibiting viral DNA polymerase. The aim of study was to transform a solid dosage form, tablets VGC 450 mg, in a liquid form for pediatric use, assessing their technical and economic feasibility. The following evaluations were performed: compounding suspensions of active to 50 mg/mL in water vehicles, simple syrup and vehicle named GUTE (based in xanthan gum); quality assessment on the rheological behavior (viscosity), the sedimentation rate, pH, density and content of the asset for a period of 160 days. The results demonstrated that the formulations in water and in GUTE showed physical and chemical stability, the same pattern of acid pH; small variations in density and moisture content; pseudo-plastic behavior GUTE for distending and slightly water; rapid sedimentation in water and low in GUTE. It was concluded that it was not possible to compound suspensions GCV in syrup for technical impracticability. However in water and GUTE was possible and practical, stable for 160 days; compounded with technical accuracy and quality, at lower costs and that the GUTE shown to be the best vehicle for adding more technical advantages.

**Keywords:** Pediatrics. Off-label/Unlicensed. Valganciclovir. GUTE.

## LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 1 – Cálculo da dose diária do VGC.....	20
Equação 2 – Equação de Schwartz. Cálculo do Clearance da Creatinina.....	20
Equação 3 – Equação de Mosteller. Cálculo da área de superfície corporal.....	20

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Espectro de Varredura do Cloridrato de Valganciclovir em espectrofotômetro de 200 a 400 nm.....	32
Gráfico 2 – Curva de Calibração do Cloridrato de Valganciclovir.....	33
Gráfico 3 – Interferência do Veículo na leitura do Cloridrato de Valganciclovir.....	34
Gráfico 4 – Interferência de diversas diluições do Valganciclovir em: a) Água; b) GUTE; c) Diluições dos Parabenos da Solução Conservantes.....	35
Gráfico 5 – Variação do pH nas formulações de Valganciclovir.....	39
Gráfico 6 – Variação da viscosidade do GUTE durante o estudo de estabilidade. a) Escala Logarítmica; b) Escala decimal.....	41
Gráfico 7 – Variação da viscosidade das formulações em GUTE a temperatura ambiente e sob refrigeração.....	43
Gráfico 8 – Variação da densidade nas formulações de Valganciclovir.....	44
Gráfico 9 – Valores do teor do Cloridrato de Valganciclovir nas suspensões.....	44

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura química dos fármacos correlacionados. Aciclovir, Ganciclovir, Valganciclovir .....	18
Figura 2 – Da absorção à Bioativação do Valganciclovir. <b>dGTP</b> = Deoxiguanosina Trifosfatoendógeno; <b>GCV</b> = Ganciclovir; <b>PEPT1</b> = Peptídeo Intestinal Transportador; <b>P-GCV</b> = Monofosfato de Ganciclovir; <b>PP-GCV</b> = Bifosfato de Ganciclovir; <b>PPP-GCV</b> = Trifosfato de Ganciclovir; <b>VGC</b> = valganciclovir. ....	19
Figura 3 – Comprimidos de Cloridrato de Valganciclovir.....	26
Figura 4 – Cromatografia em Camada delgada do Valganciclovir.....	36
Figura 5 – Degradação do Cloridrato de Valganciclovir por estresse físico-químico.....	37
Figura 6 – Variação de viscosidade das formulações de VGC. <b>AI</b> – VGC em água a 25°C; <b>AII</b> – VGC em água a 2-8°C; <b>AIII</b> – VGC em GUTE a 25°C; <b>AIV</b> – VGC em GUTE a 2-8°C.....	42

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Fatores relacionados com a idade na absorção de fármacos .....	16
Tabela 2 – Dosagens de Valganciclovir (VGC) para crianças com diferentes níveis de função renal durante a terapia profilática para Citomegalovírus .....	21
Tabela 3 – Peso Médio dos comprimidos de Cloridrato de Valganciclovir 450 mg (VALCYTE® 450 mg – ROCHE) .....	31
Tabela 4 – Volume de Sedimentação das formulações de Valganciclovir em água e em GUTE.....	38

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CLAE	Cromatografia de Alta Eficiência
CMV	Citomegalovírus
dGTP	Deoxiguanosina Trifosfatoendógeno
PPP-GCV	Trifosfato de Ganciclovir
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
Dr.	Doutor
GCV	Ganciclovir
PEPT1	Peptídeo Intestinal Transportador
RAM	Reação Adversa a Medicamentos
VGC	Cloridrato de Valganciclovir
CrCLS	Clearence de Creatinina
BSA	Área de Superfície Corporal
ASC <sub>0-n</sub>	Área sobre a curva Concentração Plasmática X Tempo
HHV-5	Herpesvírus Humano tipo 5
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
EBV	Vírus Epstein-Barr
DLPT	Doença Linfoproliferativa Pós-Transplante
D+	Doador soropositivo para CMV
R-	Receptor soronegativo para CMV
pKa	Constante de Ionização Ácida
pH	Potencial Hidrogeniônico
GUTE	Denominação do veículo utilizado
UFC	Universidade Federal do Ceará
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
HCl	Ácido Clorídrico
NaOH	Hidróxido de Sódio
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Peróxido de Hidrogênio
RPM	Rotações por minuto
Rf	Fator de Retenção

## LISTA DE SÍMBOLOS

<b>cm</b>	Centímetro
®	Marca Registrada
<b>dL</b>	Decilitro
<	Menor que
≥	Maior ou igual a
<b>UV</b>	Ultravioleta
<b>nm</b>	Nanômetro
°C	Graus Célsius
µg	Micrograma
p/p	Peso por peso
±	Mais ou menos
<b>cP</b>	Centipoise
<b>m</b>	Metro
<b>mg</b>	Miligramas
<b>mL</b>	Mililitro
<b>Min.</b>	Minuto
%	Porcentagem
<b>kg</b>	Quilograma

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>15</b>
1.1	Medicamentos na Pediatria	15
1.2	Medicamentos <i>Off-Label</i> e <i>Unlicensed</i> e seus nuances	17
1.3	Cloridrato de Valganciclovir e Citomegalovírus em Transplantes de Órgãos	18
1.4	Formas Farmacêuticas Líquidas e Estudo de Estabilidades	22
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>25</b>
2.1	Objetivos Gerais	25
2.2	Objetivos Específicos	25
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>26</b>
3.1	Amostras	26
3.2	Peso Médio	26
3.3	Formulações de Cloridrato de Valganciclovir 50 mg/mL	27
3.4	Varredura exploratória de absorção do VGC em Ultravioleta	27
3.5	Perfil cromatográfico do VGC por Cromatografia de Camada Delgada (CCD)	27
3.6	Degradação acelerada da molécula por estresse físico-químico	28
3.7	Velocidade de sedimentação	28
3.8	Determinação do Potencial Hidrogeniônico (pH) das formulações	28
3.9	Comportamento reológico e viscosidade das formulações	29
3.10	Densidade relativa das formulações	29
3.11	Teor de princípio ativo	29
3.12	Estudo da estabilidade da formulação e o seu prazo de validade	30
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>31</b>
4.1	Peso Médio	31
4.2	Espectroscopia no Ultravioleta	32
4.3	Perfil cromatográfico e degradação acelerada por estresse físico-químico	36
4.4	Velocidade de Sedimentação	38
4.5	Potencial Hidrogeniônico (pH) das formulações	39
4.6	Comportamento reológico e viscosidade das formulações	40
4.7	Densidade relativas das formulações	43
4.8	Teor do princípio ativo e o prazo de validade da formulação	44
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>46</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>47</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Medicamento na Pediatria

Medicamento é um produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico (BRASIL, 1973). Os fármacos estão presentes numa formulação farmacêutica em combinação com excipientes, os quais possuem diversas funções. Segundo Nahata e Allen (2008), o correto dimensionamento e formulação de uma forma de dosagem requer a consideração das características químicas, físicas e biológicas de todos os fármacos e excipientes que sejam utilizados na formulação do produto. O princípio ativo e os excipientes utilizados devem ser compatíveis entre si para produzir um medicamento seguro, eficaz e de qualidade (BRASIL, 1998).

A idade do paciente, também influencia na dosagem e na formulação do medicamento. Crianças mais jovens, com idade até cinco anos, não são capazes de engolir uma fórmula sólida (por exemplo, comprimido, cápsula). Uma formulação sólida contendo uma dose fixa (por exemplo, 250 mg) também seria impraticável para usar nestes pacientes, pois os requisitos de dosagem variam com base no peso do corpo (por exemplo, miligramas/kg) ou da área de superfície (miligrama/metro<sup>2</sup>). Assim, formulações líquidas, ao invés de sólidas, são preferidas para administração oral em crianças. Uma única preparação líquida pediátrica pode ser utilizada para lactentes e crianças de todas as idades, com a dose do fármaco relacionada com o volume a ser administrado; além de pacientes entubados, sondados ou com obstruções das vias aéreas (NAHATA; ALLEN, 2008).

A carência de medicamentos voltados para a população pediátrica é um problema conhecido há muito tempo e ainda a ser enfrentado pela sociedade. O Dr. Abraham Jacobi, o pai da Pediatria Americana, já havia reconhecido a importância e necessidade de tratamento farmacológico adequados à pediatria, quando escreveu: "A Pediatria não lida com miniaturas de homens e de mulheres, com doses reduzidas e mesma classe de doença em corpos menores, mas. . . tem sua própria gama e horizonte independente" (KEARNS *et al.*, 2003).

Parte dessa problemática passa pelos escassos ensaios clínicos de novos e antigos fármacos com grupos de crianças; pois as regras são rígidas para tais estudos com este grupo (BRASIL, 2013). Porém, enquanto as questões éticas são frequentemente levantadas como uma barreira para a realização de testes em crianças, os pais talvez podem não estar cientes do dano potencial dos fármacos não testados (SINHA; CRANSWICK, 2001).

Outra dificuldade, quanto aos estudos clínicos em crianças, é devida as características fisiológicas peculiares destas; levando a diferenças nas taxas de absorção, distribuição, metabolismo e excreção de fármacos entre adultos e crianças, invalidando a

extrapolação dos dados de ensaios clínicos do primeiro grupo sobre o segundo (SINHA; CRANSWICK, 2001). Alguns fatores relacionados à diferença de absorção em crianças estão ilustrados na tabela 1.

Tabela 1 – Fatores relacionados com a idade na absorção de fármacos.

	<b>Recém-nascido</b> <b>(Até 1 mês de vida) *</b>	<b>Lactente</b> <b>(1 mês a 2 anos) *</b>	<b>Criança</b> <b>(2 anos a</b> <b>Puberdade) *</b>
Esvaziamento Gástrico	↑	0 – 6 meses ↑ 6 – 8 meses ↓	↓
Motilidade intestinal	↓ Irregular	↑	↑
Superfície gastrointestinal	↓	→	→
Função Biliar	Imaturo	Não	Não
Função da musculatura intestinal	↓	↑	↑
Microbiota	Estágio de Colonização	Microbiota Permanente	Microbiota Permanente
Permeabilidade da Pele	↑	↑	Não

Fonte: Adaptado de Sinha e Cranswick (2007).

↑ - Aumentado; ↓ - Diminuído; → - Em Desenvolvimento.

\*(COMMITTEE ON HUMAN MEDICINAL PRODUCTS, 2005).

Outra diferença importante inclui a maior permeabilidade cutânea e área superficial em crianças, as quais estão mais propensas ao aumento da toxicidade sistêmica por agentes de uso tópico. A atividade de enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos é reduzida no período neonatal. Tais enzimas de Fase I (principalmente oxidação) aparecem reduzidas no nascimento e rapidamente amadurecem durante o período neonatal; importantes variações nas enzimas de Fase II (conjugação) incluem a pobre glicuronidação em lactentes e crianças jovens. As mudanças de desenvolvimento associados com a função renal podem afetar significativamente a depuração plasmática de drogas com a extensa eliminação renal. A taxa de filtração glomerular é de cerca de 2-4 mL por minuto por 1,73 m<sup>2</sup> em recém-nascidos e pode ser tão baixa quanto 0,6-0,8 mL por minuto por 1,73 m<sup>2</sup> em crianças prematuras; aumentando rapidamente durante as primeiras 2 semanas da vida, aproximando-se dos valores dos adultos em 8-12 meses de idade. (SINHA; CRANSWICK, 2001).

As dificuldades de estudos clínicos de fármacos em crianças, junto a falta de estudos de medicina baseados em evidências, leva aos altos índices de medicamentos *Off-label* e *Unlicensed* usados na pediatria.

## 1.2 Medicamentos *Off-label* e *Unlicensed* e seus nuances

Medicamentos *Off-label* são considerados aqueles utilizados em situações não indicadas pelo registro do produto junto aos órgãos fiscalizadores de cada país, por exemplo: a administração de uma dose ou uma frequência maior do que a recomendada; para indicações não descritas; uso em crianças fora da faixa etária pré-estabelecida; uso em outras via de administração e até mesmo quando é contraindicado. Os medicamentos *Unlicensed* são aqueles registrado mas que sofreram alguma modificações, como por exemplo: administração em outra forma farmacêutica que não a produzida pelo fabricante; drogas que são licenciados, mas fabricada sob uma licença especial; o uso de produtos químicos como drogas; drogas importadas e medicamentos com registros provisórios (TUNER et al., 1998).

Em geral, as taxas de prescrição *Off-label/Unlicensed* variam de 11% a 80%, e as taxas mais elevadas são encontradas em pacientes mais jovens *versus* mais velhos e nos ambientes hospitalares *versus* comunidade. Nas enfermarias pediátricas, prescrições de *Off-label/Unlicensed* variam de 16% a 62% e na maioria das vezes envolvendo paracetamol, cisaprida, hidrato de cloral e salbutamol. Nas enfermarias neonatais, as taxas variaram de 55% a 80% e muitas vezes envolvem a cafeína. No contexto comunitário, as taxas variaram de 11% a 37% e os medicamentos mais comumente implicados são salbutamol e amoxicilina (PANDOLFINI; BONATI, 2005).

Porém, há enormes riscos no uso indiscriminados de tais medicamentos nestas circunstâncias, pois as reações adversas a medicamentos (RAM) em crianças hospitalizadas são mais frequentes nas prescrições de medicamentos *Off-label/Unlicensed* em comparação com o uso de medicamentos registrados e conforme a indicação; devido à falta de estudos clínicos que comprovem a segurança deste *Off-label/Unlicensed*. A percentagem de medicamentos *Off-label* e *Unlicensed* foi associada significativamente com o risco de RAM ( $p < 0,001$ ). Dada a incidência de RAM que variou de 0,75% a 11,1% em ambulatório, de 0,6 a 4,3% como causa de internação hospitalar e de 4,4% a 18,1% entre crianças hospitalizadas. Comparados ao estudo realizado em Liverpool, onde as RAM's foram associadas a 6% dos medicamentos prescritos

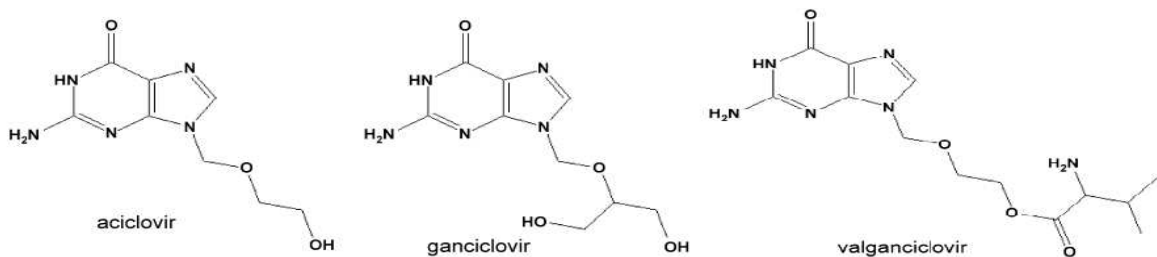
*Unlicensed* e/ou *Off-label* em comparação a 3,9% das prescrições dos medicamentos com registro (SANTOS; COELHO, 2004).

Nessa situação, encontra-se o Cloridrato de Valganciclovir – VALCYTE® 450 mg, ROCHE. Um medicamento prescrito em pediatria como *Unlicensed*, visto que no mercado brasileiro só existem comprimidos de Valganciclovir e este passa pelo processo de trituração e suspensão em água para administração pediátrica como tratamento e profilaxia de infecções por Citomegalovírus (CMV) (PATEL *et al.*, 2005).

### 1.3 Cloridrato de Valganciclovir e Citomegalovírus em Transplantes de Órgãos.

O Cloridrato de Valganciclovir (VGC) é um éster L-Valina de Ganciclovir (GCV), um pró-fármaco com uma biodisponibilidade oral superior ao do Ganciclovir, 60% *versus* 6%, respectivamente (ANAIZI; DENTINGER; SWENSON, 2002). Podendo-se observar suas estruturas químicas na figura 1. A elevada biodisponibilidade após administração oral de comprimidos de VGC está relacionada com o reconhecimento do pró-fármaco como um substrato pelo peptídeo intestinal transportador PEPT1, enquanto o GCV não é reconhecido (PERROTTET *et al.*, 2009). Não é viável o uso de comprimidos de ganciclovir, pois estima-se que uma dose de 450 mg de VGC oferece a mesma biodisponibilidade do fármaco quando comparado a uma dose de 3 g de ganciclovir por via oral ou 2,5 mg / kg de ganciclovir sódico por via intravenosa (ANAIZI; DENTINGER; SWENSON, 2002).

Figura 1 – Estrutura química dos fármacos correlacionados. Aciclovir, Ganciclovir, Valganciclovir.

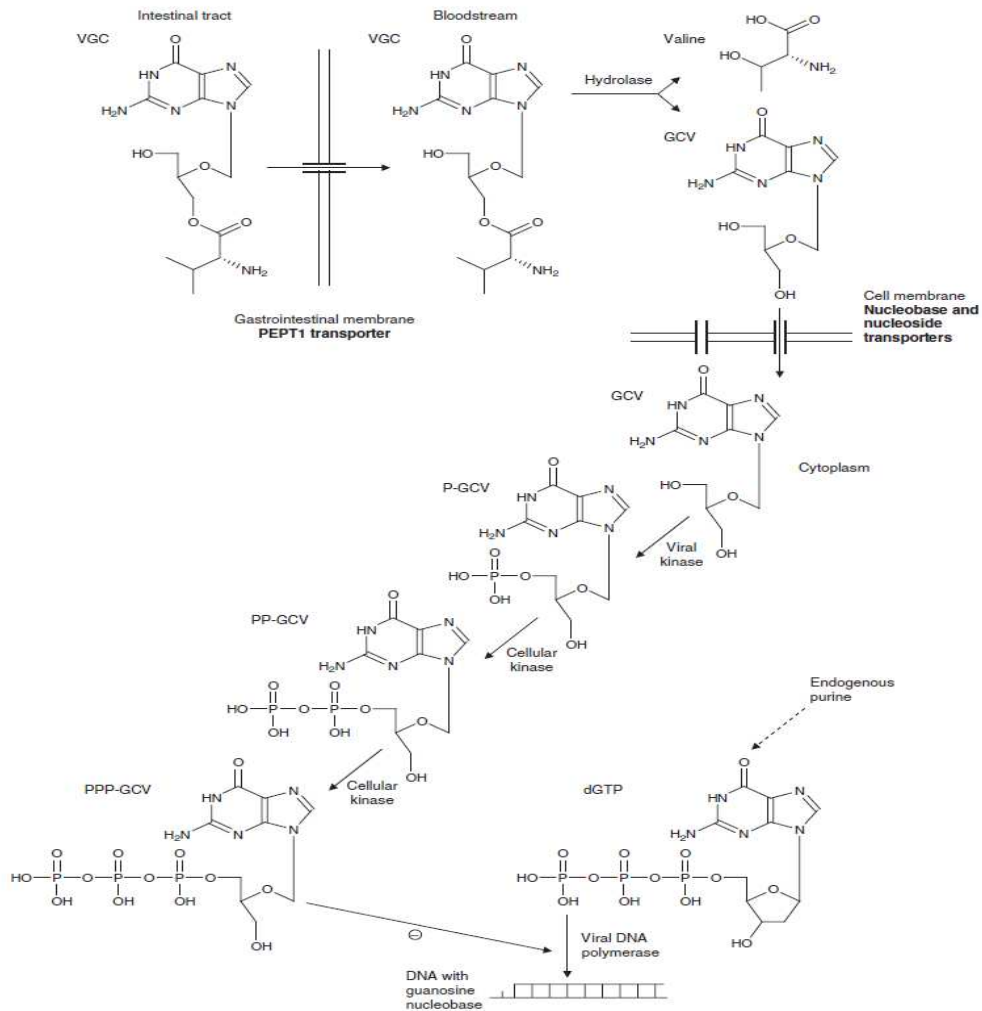


Fonte: Adaptado de Asberg, Hansen e Reubsæet (2007).

Valganciclovir é prontamente hidrolisado por esterases plasmáticas (valaciclovirase) para ganciclovir e liberados na corrente sanguínea. Por sua vez, o GCV, um análogo nucleosídeo da Deoxiguanosina Trifosfatoendógeno (dGTP), é eficaz *in vitro* contra

Herpes vírus, mas é usado principalmente contra a infecção por Citomegalovírus (CMV). O GCV penetra nas células através de sua base purínica por transportadores nucleosídicos. Uma vez dentro das células infectadas por CMV, o GCV é fosforilado pela primeira vez por uma proteína quinase viral e, em seguida, por quinases das células do hospedeiro até a forma de Trifosfato de Ganciclovir (PPP-GCV). O PPP-GCV compete com a dGTP como substrato para a polimerase do DNA viral, inibindo assim a replicação do CMV (PERROTTET *et al.*, 2009). (Figura 2)

Figura 2 – Da absorção à bioativação do Valganciclovir.



Fonte: Adaptado de Perrottet *et al.* (2009, p. 401).

**dGTP** = Deoxiguanosina Trifosfato endógeno;

**GCV** = Ganciclovir;

**PEPT1** = Peptídeo Intestinal Transportador;

**P-GCV** = Monofosfato de Ganciclovir;

**PP-GCV** = Bifosfato de Ganciclovir;

**PPP-GCV** = Trifosfato de Ganciclovir;

**VGC** = valganciclovir.

A dosagem diária máxima do Valganciclovir em pediatria (3 meses a 16 anos) é de 900 mg na forma de comprimidos ou solução oral, usado em pacientes como profilaxia do CMV a partir do 1º - 2º dia pós-transplante até 100º dia de transplantado (VAUDRY *et al.*, 2009). Porém, a dose diária do VGC é ajustada para cada paciente pediátrico, calculada com base no clearance de creatinina e na área de superfície corpórea; conforme as equações 1, 2 e 3.

**Equação 1.** Cálculo da dose diária do VGC.

$$\text{Dose (mg)} = 7 \times \text{CrCLS} \times \text{BSA}.$$

Onde: CrCLS – Clearance de Creatinina

BSA – Área de Superfície Corporal

CrCLS é estimado a partir das concentrações de creatinina no soro, utilizando o método de Schwartz:

**Equação 2.** Equação de Schwartz. Cálculo do Clearance da Creatinina.

$$\text{CrCLS (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = [k \times \text{altura (cm)}] / [\text{creatinina sérica (mg/dl)}]$$

Onde k = 0,45 para pacientes com idade < 2 anos;

k = 0,55 para meninos com idades entre 2 a 13 anos; e para meninas entre 2-16 anos;

k = 0,7 para meninos com idades  $\geq$  13 anos.

BSA é calculado usando a equação de Mosteller.

**Equação 3.** Equação de Mosteller. Cálculo da área de superfície corporal.

$$\text{BSA (m}^2\text{)} = \sqrt{[(\text{Altura (cm)} \times \text{peso (kg)}) / 3600]}$$

Na prática clínica, as doses do VGC também podem ser ajustadas de acordo com a função renal do paciente, o que está esquematizado na tabela 2 (ZHAO *et al.*, 2009).

Os resultados farmacocinéticos mostraram que doses de 14 mg/kg e 16 mg/kg de VGC em crianças proporcionam exposições de GCV próximas à Área sobre a Curva de 0 a 12 horas (ASC<sub>0-12</sub>) alvo. A ASC<sub>0-12</sub> do GCV em recém-nascidos que receberam 14 mg/kg é indistinguível da área observada nos que receberam 16 mg/kg (U.S. Food and Drug Administration, 2012).

Tabela 2 - Dosagens de Valganciclovir (VGC) para crianças com diferentes níveis de função renal durante a terapia profilática para Citomegalovírus.

<b>CrCLS (mL/min)<sup>a</sup></b>	<b>Dose de VGC em (mg)</b>
> 60	900 uma vez ao dia
40 – 60	450 uma vez ao dia
25 - 40	450 a cada 2 dias

a - CLCR foi calculado com a fórmula Schwartz.

CrCLS – Clearance de Creatinina

Fonte: Adaptado de Zhao *et al.* (2009).

O citomegalovírus (CMV), também conhecido como HHV-5, é um herpesvírus humano (HHV) e pertencente à família Herpesviridae, e subfamília  $\beta$ -Herpesvirida. Seu genoma é constituído de DNA que se encontra no interior de um capsídeo proteico icosaedro, o qual é rodeado por uma camada amorfa de proteínas, chamada tegumento e envolvido por uma bicamada lipídica, onde se encontram as glicoproteínas virais (JUNQUEIRA; SANCHO; SANTOS, 2008).

A doença causada pelo CMV representa uma ameaça para pacientes transplantados. Em receptores de medula óssea, a infecção por CMV ocorre como uma pneumonia intersticial, com alta taxa de mortalidade. Em receptores de fígado, a hepatite pode ser problemática e difícil de ser diferenciada de uma rejeição do órgão. Ao contrário do que se observa nos pacientes com AIDS, nos receptores de transplantes a retinite tem baixa incidência. A apresentação da “síndrome do CMV”, que consiste em febre, leucopenia, linfócitos atípicos, hepatomegalia, mialgia e artralgia, é a manifestação mais comum da infecção primária por CMV em pacientes que receberam transplante de rim. CMV pode ser responsabilizado por 30% dos episódios de febre, 35% de toda leucopenia e 20% de toda chance de falha do transplante do órgão (JUNQUEIRA; SANCHO; SANTOS, 2008).

Os efeitos indiretos incluem a lesão do enxerto (aumento do risco de rejeição), depressão do sistema imune (aumento do risco de infecções oportunistas) e aumento do risco de infecção pelo vírus de Epstein-Barr (EBV) relacionado à doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPT) (VAUDRY *et al.*, 2009).

O CMV é classificado como a principal causa de morbidade e mortalidade entre os pacientes transplantados e está associado, direta e indiretamente, com as manifestações clínicas de rejeição. Sem uma cobertura antiviral, a incidência da doença por CMV atinge até 45% entre

os pacientes de alto risco (Doador CMV soropositivos/ Receptor CMV soronegativos, D+/R-) em 2 meses pós-transplante. Assim a profilaxia com ganciclovir ou valganciclovir é recomendada para prevenir a infecção por CMV. A profilaxia com os agentes antivirais reduz os riscos de infecção e da doença por CMV, bem como de todas as causas de mortalidade. A incidência de infecção por CMV em pacientes não tratados, varia entre 27% e 100%, diminuindo para 39% com a profilaxia antiviral. Da mesma forma, a incidência da doença por CMV, varia de 11% a 90%, diminuindo para 58%. Uma profilaxia de 3 meses com VGC reduz, acentuadamente, a probabilidade de avanço da viremia entre pacientes D+/R- para abaixo de 3% (PERROTTE *et al.*, 2009).

#### **1.4 Formas Farmacêuticas Líquidas e Estudos de Estabilidade**

Fórmula magistral é qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado" (BRASIL, 2006). É o recurso mais solicitado para a obtenção de preparações adequadas para uso pediátrico, já que, com frequência, neste domínio, há necessidade de administrar substâncias ativas que apenas se encontram disponíveis sob a forma de especialidades farmacêuticas em dosagens e/ou formulações industriais destinadas a adultos. As formas farmacêuticas líquidas, em especial as soluções e as suspensões orais, constituem as mais adequadas para uso em pediatria, já que, para além de facilitarem a administração e poderem contribuir para a adesão dos doentes à terapêutica, apresentam grande flexibilidade, permitindo ajustar, de um modo simples e rápido, as doses a administrar durante o tratamento, em função da evolução da patologia e do desenvolvimento da criança (PINTO; BARBOSA, 2008).

Formulações líquidas, como exemplo as de Valganciclovir, podem ser úteis na administração de fármacos em crianças; pois estas possuem maiores dificuldades de ingerir medicamentos sólidos e, conseqüentemente, a não adesão a algumas farmacoterapias. Além de crianças, há adultos em situações críticas que também requerem o uso de medicamentos líquidos (entubados e/ou sondados, com dificuldades de deglutição, obstrução do esôfago, dentre outros). Além da melhoria do ato da medicalização em pacientes pediátricos, fórmulas magistrais desenvolvidas por profissionais farmacêuticos colaboraram com a equipe médica, principalmente a de enfermagem, quanto à diminuição dos erros de medicação inerentes à prática da administração do VGC na rotina (trituração dos comprimidos e suspensão em água).

Segundo Kaushalet *al.* (2007), a maioria dos Erros de Medicação foram por erros de dosagem (28%), seguido por via de administração (18%), bem como 13% por erros de administração pela enfermagem. Da mesma forma, maior probabilidade de RAM devido a erros de dosagem (34%), seguido pela frequência e os erros da via de administração. O que reforça a importância do profissional farmacêutico dentro da equipe clínica, desenvolvendo formas farmacêuticas adequadas à pediatria e auxiliando os demais membros quanto ao uso correto e racional dos fármacos.

Para o uso seguro, eficaz e com qualidade há necessidade de estudos de formulação e estabilidade das formas farmacêuticas líquidas direcionadas às crianças; desta forma, garantindo uma boa estabilidade, compatibilidade e doses corretas do fármaco. Por exemplo, a preparação de suspensões deverá apresentar várias características, tais como: estabilidade do princípio ativo na suspensão, a não sedimentação ou a fácil ressuspensão, correta dosagem do fármaco no ato da administração do medicamento, fácil manipulação e de baixo custo (HENKIN; GRIENER; EICK, 2003).

Antes da formulação de um medicamento, é essencial que a substância seja caracterizada química e fisicamente. Estudos de pré-formulação devem incluir a descrição física das partículas, a estrutura cristalina, o tamanho, a solubilidade, o pKa, o pH, a estabilidade, a toxicidade do excipiente, e outras características que proporcionam a informação necessárias para definir a natureza da substância do fármaco. Além dos estudos de estabilidades, deve haver a pesquisa quanto a esterilidade das formulações (teste de esterilidade e endotoxinas), quando a forma farmacêutica e via de administração exigirem; a seleção adequada do sabor, odor, textura, cor e doçura de uma preparação para melhorar a adesão do paciente ao agente; bem como os testes de eficácia em pacientes (NAHATA; ALLEN, 2008).

Em formulações líquidas, os estudos dos veículos para a preparação do medicamento soma-se para a melhoria da eficácia e estabilidade do produto. No presente estudo utilizamos o GUTE (JOSINO, 2013; MAGALHÃES, 2012), um veículo à base de goma xantana em desenvolvimento e sob estudos de formulação no laboratório de Farmacotécnica da Universidade Federal do Ceará (UFC); cujo é o preço de fabricação gira em torno de R\$ 10,00 por litro. Desta forma, a incorporação do VGC neste veículo, além de outros, permite observar sua compatibilidade e estabilidade da formulação para facilitar a administração do medicamento em doses ajustadas à pacientes pediátricos.

Há no mercado norte americano uma formulação farmacêutica de VGC 50 mg/ml (U.S. Food and Drug Administration, 2012), mas no Brasil só dispomos de comprimidos de

450 mg. Por esta razão, propomos uma suspensão de 50 mg/ml do ativo para que seja utilizada em unidades de pediatria. Além de ser um estudo pioneiro adaptado às realidades do Brasil, faz parte de um projeto maior do laboratório de farmacotécnica da UFC, no qual formulações orais são pesquisadas para uso na pediatria (JOSINO, 2013; MAGALHÃES, 2012).

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivos Gerais**

Desenvolver uma forma farmacêutica líquida de Cloridrato de Valganciclovir, à partir de comprimidos de VGC 450 mg, para uso em pediatria, avaliando sua viabilidade técnica e econômica.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Avaliar a possibilidade de uma preparação líquida do VGC em suspensão, nos seguintes veículos: Água, Xarope simples e GUTE.
- Desenvolver uma metodologia analítica, que torne possível o doseamento do princípio ativo sem interferências dos veículos.
- Forçar a degradação química do ativo e observar a formação de produtos de decomposição quando em meio ácido, básico e oxidante.
- Analisar a estabilidade das formulações nos veículos já mencionados, observando os aspectos físico-químicos como: pH, perfil cromatográfico, teor de princípio ativo, comportamento reológico, velocidade de sedimentação.
- Analisar qual o veículo mais compatível com o VGC e que possua uma apresentação adequada do produto para que seja aceita pelas crianças.
- Estimar o prazo de validade da suspensão oral.

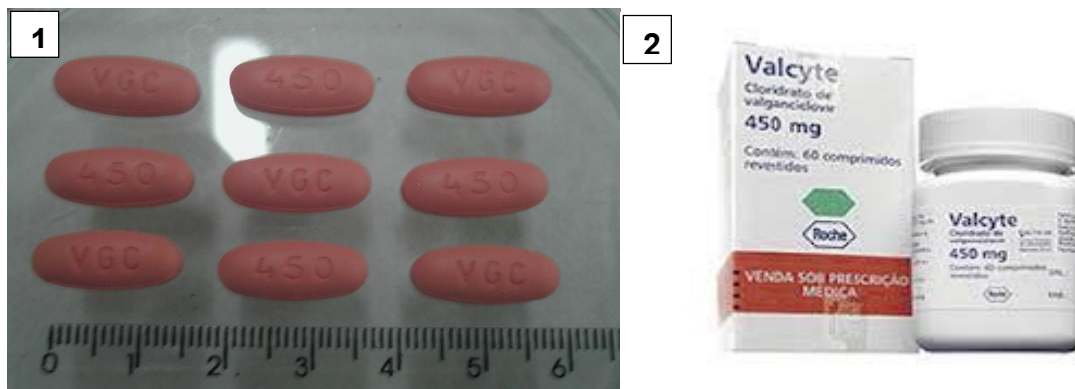
### 3 MATERIAIS E METÓDOS

#### 3.1 Amostras

As amostras de comprimidos de Cloridrato de Valganciclovir 450 mg foram doadas pela Farmácia Central do Hospital Universitário Walter Cantídio e pelo Hospital Geral de Fortaleza. O produto é um comprimido revestido contendo Valganciclovir produzido pelo laboratório ROCHE (figura 3) cuja composição é:

- Ingrediente ativo: comprimidos revestidos contendo 496,3 mg de cloridrato de valganciclovir, equivalente a 450 mg de valganciclovir.
- Excipientes: povidona K-30, crospovidona, celulose microcristalina, ácido esteárico.
- Revestimento: hidroxipropilmetilcelulose, dióxido de titânio (E171), polietilenoglicol, óxido de ferro vermelho (E172) e polissorbato.

Figura 3 – Comprimidos de Cloridrato de Valganciclovir.



Fonte: Próprio Autor (1), Google Imagens (2)

#### 3.2 Peso Médio

Foram pesados, individualmente, 20 comprimidos de VGC 450 mg e determinados o peso médio, o desvio padrão e o desvio padrão relativo. (BRASIL, 2010). O equipamento utilizado foi a balança analítica de quatro casas decimais Celtac FA2104N.

### **3.3 Formulações de Cloridrato de Valganciclovir 50 mg/mL**

A concentração das suspensões no trabalho é de 50 mg/ml, de acordo com um produto existente no mercado americano. (U.S. Food and Drug Administration, 2012). A partir dos comprimidos do VGC 450 mg, tritura-se e suspende nos veículos proposto: água, xarope simples, GUTE.

As suspensões de VGC 50 mg/mL foram preparada pela trituração de comprimidos do ativo em um moinho horizontal a 18000 rpm em uma malha de 500 µm, e pela dispersão nos respectivos veículos com a ajuda de um cálice de 500 mL e um agitador mecânico para a agitação constante. Tudo realizado em uma capela higienizada, sanitizada com álcool etílico 70% e com o auxílio de uma chama de bico de Bunsen para garantir as boas práticas de manipulação. Não sendo possível a formulação em xarope simples por inviabilidade técnica.

### **3.4 Varredura exploratória de absorção do VGC em Ultravioleta**

O espectro de varredura do Cloridrato de Valganciclovir foi obtido pela leitura das absorbâncias no espectrofotômetro Thermo Spectronic Genesys 10uv nos comprimentos de ondas 200 a 400 nm. Foi avaliado os espectro de VGC em suspensões em água e em GUTE; bem como a varredura do GUTE e da solução de conservantes para inferir sobre a interferência na absorbância do ativo. Um comprimido de VGC 450 mg foi triturado, diluído em 250 mL e sonificado por 15 min. Uma alíquota de 1 mL desta solução foi filtrada em minidiscos de 0,45 µm de porosidade, diluída para 10 mL e levados para a leitura. A mesma metodologia foi aplicada para avaliar os espectros em diferentes concentrações do fármaco, na qual a última diluição (a de 1:10 mL, conforme a leitura de varredura) foi feita em diferentes volumes: 1 mL (20 µg/mL); 0,75 mL (15 µg/mL); 0,5 mL (10 µg/mL); 0,375 mL (7,5 µg/mL); 0,25 mL (5 µg/mL).

### **3.5 Perfil cromatográfico do VGC por Cromatografia de Camada Delgada (CCD)**

Para a identificação do ativo por CCD, houve uma etapa de preparo da análise com a ativação da placa de sílica gel em suporte de alumínio (Dimensões 5 x 10 cm; sílica com 0,2 mm de espessura, com indicador fluorescente UV<sub>254</sub>; marca ALUGRAM<sup>®</sup>); a qual passou 5 minutos em estufa a 120 °C, lavada (eluída) com a própria fase móvel e depois posta para

evaporar os solventes. Um comprimido foi triturado em gral e pistilo e solubilizado em 250 mL de água em um balão volumétrico. Após a sonicação da solução por 15 min., as amostras de VGC foram postas em spots numa altura aproximada de 1cm acima da borda inferior da placa. O solvente de eluição foi clorofórmio:metanol:amônia (6,5 : 3,2 : 0,3). Depois de eluída e seca, as manchas foram observadas sob luz UV 254nm (VIJAVA *et al.*, 2011).

### **3.6 Degradação acelerada da molécula por estresse físico-químico**

O estudo foi realizado para verificar o comportamento do Valganciclovir e seus possíveis produtos de degradação frente ao estresse em meio ácido (HCl - 1,0M), básico (NaOH - 1,0M) e oxidante (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> - 3%), em temperatura elevada (50°C); acompanhados por cromatografia em camada delgada. Um comprimido de 450 mg foi triturado, diluído em 90 mL de água (5 mg/mL) e sonicado por 15 min. Alíquotas de 20 mL desta solução foram misturadas, em Erlemayer, com 20 mL de água, ácido, base e oxidante; deixadas em banho-maria a 50°C por um período de 2 horas.

### **3.7 Velocidade de sedimentação**

A avaliação da velocidade de sedimentação da suspensão se dá através do tempo na qual há a formação do sedimento e clarificação do sobrenadante. 100 mL das suspensões foram adicionadas à uma proveta de vidro de 100 mL, deixadas em repouso num ambiente separado sem vibrações. Durante o primeiro dia, observou-se o volume de sedimentado a cada uma hora; nos dias seguintes, observou-se uma vez ao dia até a clarificação do sobrenadante ou volume constante de sedimentado.

### **3.8 Determinação do Potencial Hidrogeniônico (pH) das formulações**

Foi medido o pH das suspensões diretamente num potenciômetro da Marca Digimed DM 20 com eletro de vidro; calibrado em soluções padrões de pH 4,0 e 7,0 e logo após a determinação do slope do aparelho.

### **3.9 Comportamento reológico e viscosidade das formulações**

A viscosidade das suspensões foi determinada pelo uso de viscosímetro rotacional do tipo Brookfield, que mede a viscosidade e o torque pela força necessária para girar o spindle no líquido que está sendo testado. 100 mL das amostras foram analisadas no recipiente coletor do aparelho, previamente degaseificada, submetidas à rotações de 0,3 a 200 rotações por minuto (rpm) com fuso L1. Obedecendo os critérios estabelecidos de acordo com a Farmacopeia Brasileira 5ªed. (BRASIL, 2010). O teste foi realizado no viscosímetro Haake Visco Tester 6L.

### **3.10 Densidade relativa das formulações**

A densidade relativa pode ser determinada através de picnômetro, balança hidrostática ou densímetro. O método do picnômetro utiliza a vidraria limpa e seca, com capacidade de, no mínimo, 5 mL que tenha sido previamente calibrada. A calibração consiste na determinação da massa do picnômetro vazio e da massa de seu conteúdo com água, recentemente destilada e fervida, a 20 °C. A amostra é previamente degaseificada por bomba à vácuo e transferida para o picnômetro, em temperatura por volta de 20 °C; remover excesso da formulação, se necessário, e pesar. Obter o peso da amostra através da diferença de massa do picnômetro cheio e vazio. Calcular a densidade relativa, determinando a razão entre a massa da amostra líquida e a massa da água, ambas a mesma temperatura. (BRASIL, 2010).

### **3.11 Teor de princípio ativo**

O doseamento foi realizado por espectrofotometria no UV, cujo comprimento de onda foi determinado a partir do pico de maior intensidade de absorbância do VGC conforme o tópico 3.4. O tratamento da amostra consiste na diluição de cada produto 2500 vezes em água, ou seja, 1 ml do produto (50 mg/mL) em um balão volumétrico de 250 mL. Logo após a sonicação de 15 min, foi feita a 2ª diluição de 1 mL de alíquota em um balão de 10 mL. Por fim, foi feita leitura no espectrofotômetro (Thermo Spectronic Genesys 10uv), frente à água como branco. Bem como foi feita a Curva de Calibração nos mesmos moldes do doseamento.

### **3.12 Estudo da estabilidade da formulação e o seu prazo de validade**

O estudo da estabilidade das suspensões transcorreu por volta de 160 dias, no qual houve o monitoramento das características físico-químicas das formulações. Os parâmetros de: comportamento reológico, pH, densidade, e volume de sedimentação fornecem dados quanto a estabilidade física do produto. Enquanto que, o teor do ativo e a degradação acelerada dizem respeito à estabilidade química da formulação. Assim, segue-se a estimativa de qual o prazo de validade da formulação, baseada no decréscimo de 10% do teor do ativo junto às características físico-químicas. Todos os dados foram compilados e analisados com a ajuda do programa MICROSOFT EXCEL 2013.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O presente trabalho pautou-se nos estudos com os veículos GUTE e água, por apresentarem melhores características físico-químicas, facilidade de preparo, baixo custo comparados ao xarope simples. Pois durante o desenvolvimento das formulações, foi impossível a utilização do xarope simples (85% p/p de sacarose em água) como um veículo para a incorporação do Valganciclovir devido a inviabilidade técnica. Tendo em vista que não houve uma boa molhabilidade do pó dos comprimidos dentro do xarope, apresentando-se como material floculado na parte superior do líquido; mesmo após a adição de gotas de Polissorbato 80, um tensoativo, na tentativa de aumentar o contato do líquido com o pó e assim, aumentar a sua incorporação no veículo. Além do mais, o xarope apresenta-se como inconveniente por ter uma osmolaridade muito alta, ser cariogênico, hiperglicêmico e facilidade de sofrer contaminação fúngica.

### 4.1 Peso Médio

O peso médio foi obtido conforme descrito o item 3.2 desta monografia, resumido na tabela 3. Observa-se que os valores estão dentro do aceitável segundo a Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010) ao permitir uma variação de peso de  $\pm 5\%$  para comprimidos com pesos individuais acima de 250 mg. Esta pequena variabilidade é explicada pelo fato dos comprimidos serem produzidos em larga escala, com procedimentos bem validados por uma empresa de renome e que cumpre as Boas Práticas de Fabricação.

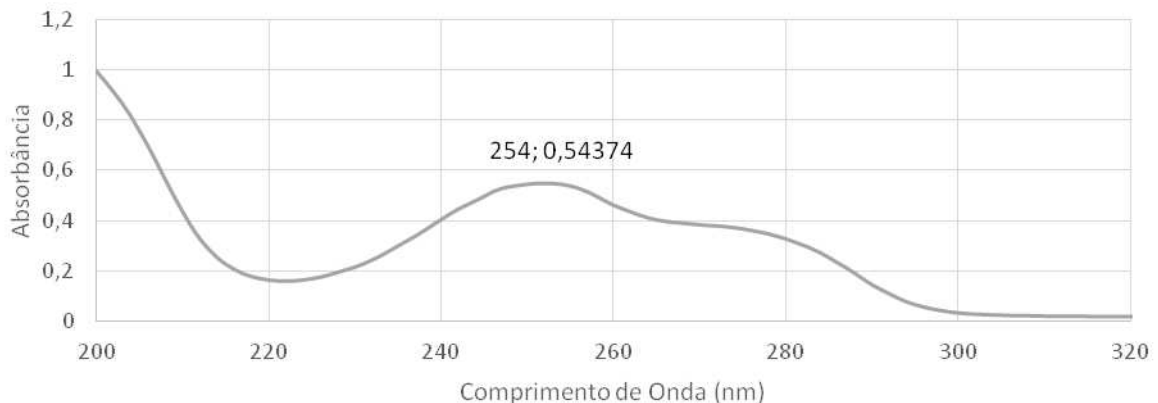
Tabela 3 – Peso Médio dos comprimidos de Cloridrato de Valganciclovir 450 mg (VALCYTE® 450 mg – ROCHE).

VALCYTE 450 mg; LOTE: N0035B01	
Média	0,6702
Desvio Padrão	0,0047
DP Relativo	0,7103%
Amplitude	0,6597 – 0,6778

## 4.2 Espectroscopia no Ultravioleta

Foi necessário sucessivas diluições da suspensão do comprimido para que fosse encontrada uma diluição ideal para as condições de análise. Nesta ocasião observou-se que uma diluição de 2.500 vezes (um comprimido de VGC 450 mg triturado, diluído em 250 mL; uma alíquota de 1 mL desta solução diluída para 10 mL) foi necessária para que a absorvância fosse obtida ao redor de 0,500 no espectrofotômetro. Desta forma, o espectro de varredura do Cloridrato de Valganciclovir em água foi obtido conforme o item 3.4 do presente trabalho, no qual observou-se o perfil de absorvâncias como exposto na gráfico 1; onde está representado até o comprimento de onda de 320 nm devido não haver absorvâncias nos valores superiores.

Gráfico 1 – Espectro de Varredura do Cloridrato de Valganciclovir em espectrofotômetro de 200 a 400 nm.

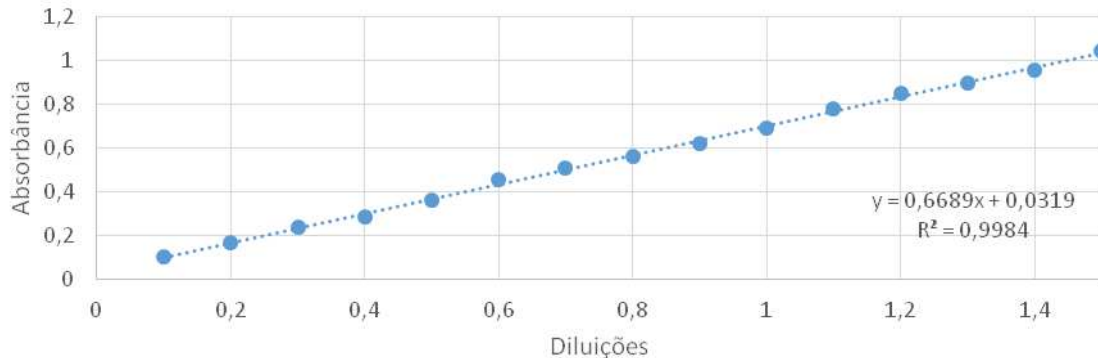


Dentre os máximos de absorção do espectro, adotaremos o comprimento de onda de 254 nm por ser o de maior intensidade e por coincidir com o que foi encontrado em outros estudos. (HENKIN; GRIENER; EICK, 2003).

Para a validação do método analítico é preciso realizar a curva de calibração das leituras no espectrofotômetro buscando correlacionar as diferentes concentrações com as diferentes absorvâncias; assim podendo inferir sobre parâmetros de linearidade e precisão do método. A curva de calibração deve ser realizada frente ao ativo na sua forma pura, mas considerando a dificuldade de se obter a matéria-prima de VGC pura por conta de ser um insumo importado e muito caro, a análise foi realizada utilizando um comprimido, tendo os devidos cuidados no manuseio do mesmo. Assim, um comprimido foi triturado em gral e pistilo, diluído em água num balão volumétrico de 250 mL, sonicado por 15 min para otimizar a

dissolução, retirada uma alíquota de 1 ml e filtrada em  $0,45 \mu\text{m}$  (para a retirada dos excipientes insolúveis do comprimido) seguida da 2ª diluição em outro balão de 10 mL. Continuou as últimas diluições com alíquotas crescentes de 0,1 mL e levadas à leituras em 254 nm. Conforme podemos observar no gráfico 2.

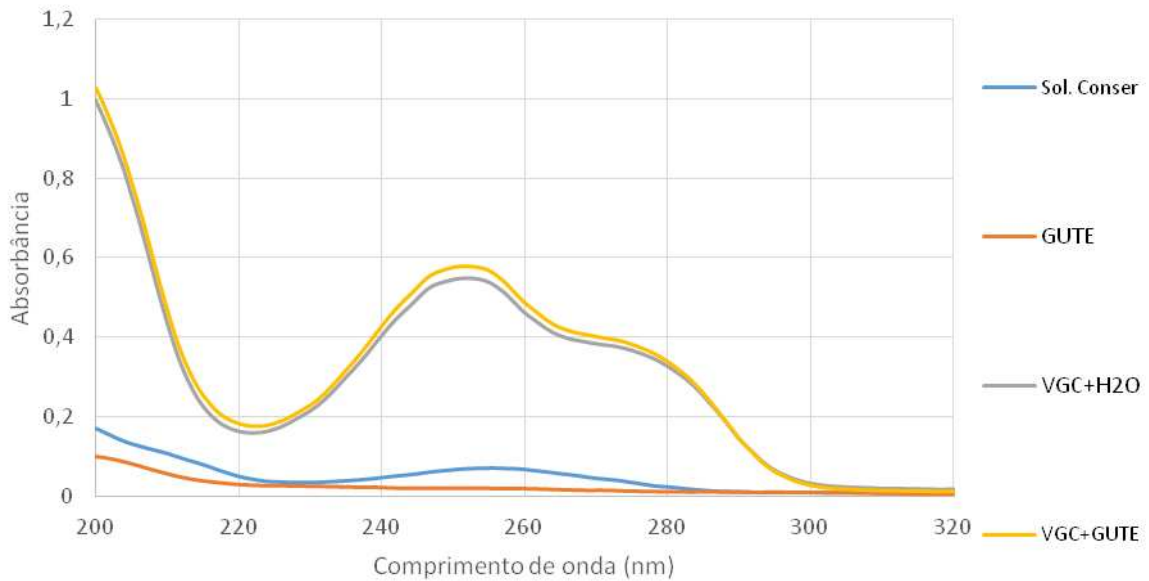
Gráfico 2 – Curva de Calibração do Cloridrato de Valganciclovir.



Pode-se afirmar que o método possui um ótimo coeficiente de correlação ( $R^2$ ) = 0,9984, demonstrando ser um método linear onde há uma relação direta e proporcional entre a concentração e a absorbância do ativo. Um  $R^2$  melhor que o de Henkin; Griener; Eick (2003) que encontraram um  $R^2$  de 0,997 para uma curva em concentrações de 0,5 a 15  $\mu\text{g/mL}$ , extraído também de comprimidos de VGC e analisados por cromatografia de alta eficiência (CLAE).

Outro parâmetro importante da análise é a seletividade do método, com o qual é possível determinar somente o analito em meio a outras substâncias presentes na solução. Desta forma, observou-se o padrão de absorbância do Valganciclovir junto a água, ao GUTE e aos parabenos (Metil e Propilparabenos) presentes no GUTE; tendo em vista que os outros constituintes deste veículo não possuem absorbâncias nesta região (gráfico 3).

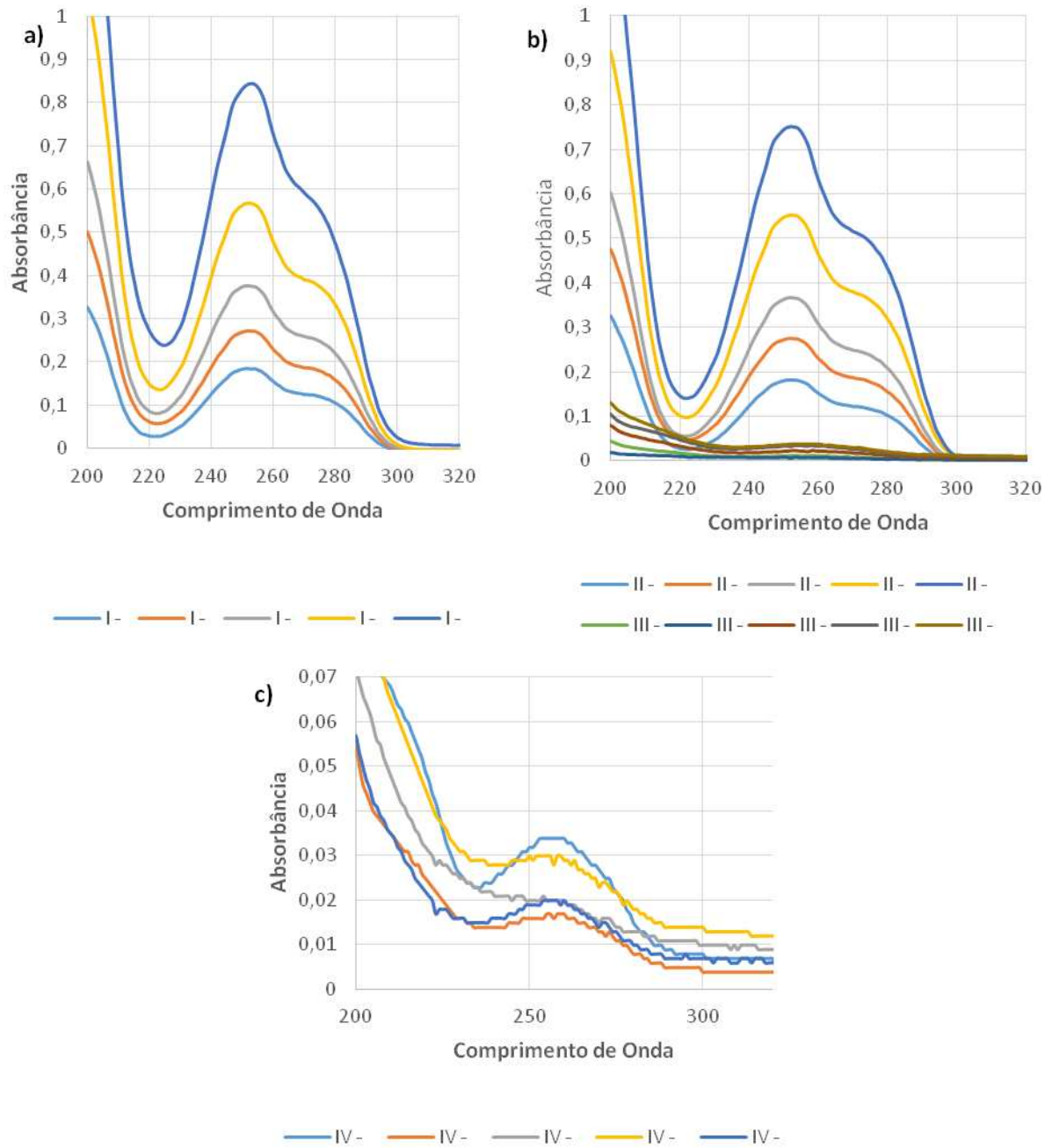
Gráfico 3 – Interferência do Veículo na leitura do Cloridrato de Valganciclovir.



Pode-se observar que mesmo havendo absorbância dos constituintes do veículo GUTE na mesma região do VGC, estes são de intensidade muito baixa o que não interfere de forma importante na análise do ativo na formulação. Assim, o método é viável seguindo as mesmas diluições em água e tendo a própria água como o branco do aparelho, não sendo necessário a diluição do GUTE para realizar tal procedimento. O que reforça a praticidade de se utilizar tal veículo, pois suspende muito bem o comprimido e não interfere nas análises do controle de qualidade da formulação.

Foi analisado também a interferência de diversas diluições do Valganciclovir em água e em GUTE; bem como, as diluições do próprio veículo e as da solução de parabenos a 0,15% usados no preparo do GUTE. Observa-se que os padrões de absorbância foram similares (gráfico 4), modificando apenas a intensidade das bandas, o que é justificado pela diluições das amostras; denominados de efeitos hiperacrômico (aumento da intensidade de absorção) e/ou hipocrômico (diminuição da intensidade), e que não houve efeitos de deslocamento de absorbância do tipo batocrômico (para um comprimento de onda maior); hipsocrômico (para um comprimento de onda menor).

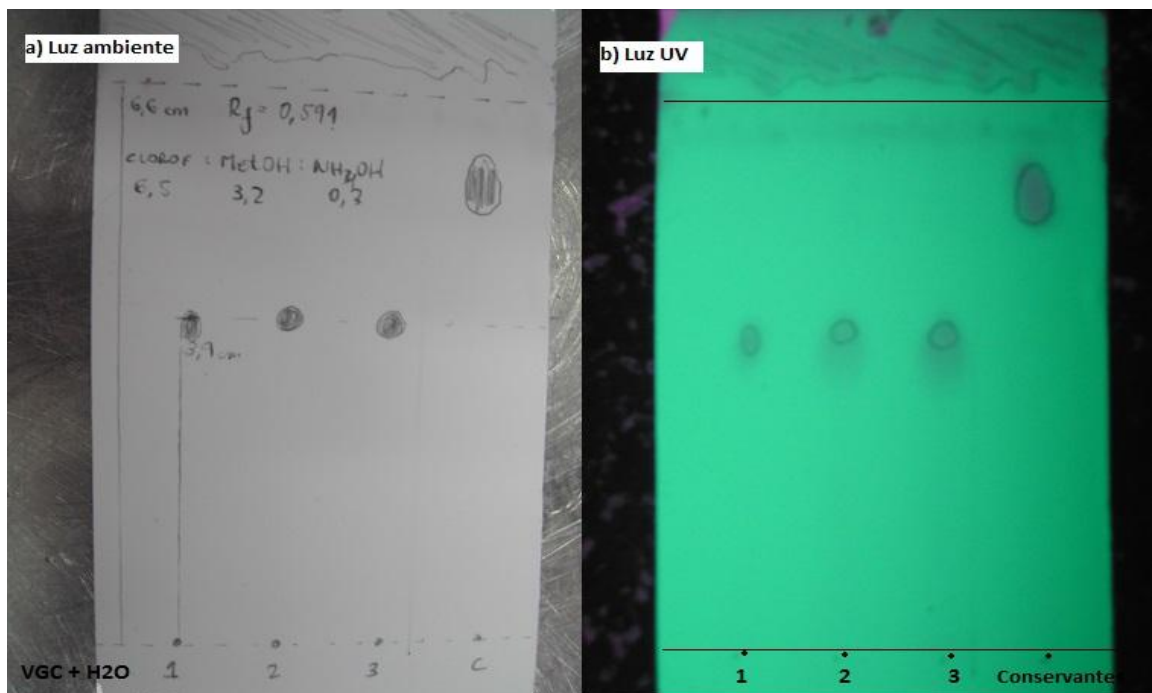
Gráfico 4 - Interferência de diversas diluições do Valganciclovir em: a) Água; b) GUTE; c) Diluições dos Parabens da Solução Conservantes.



### 4.3 Perfil cromatográfico e degradação acelerada da molécula por estresse físico-químico

O perfil cromatográfico do Cloridrato de Valganciclovir foi obtido por meio do método descrito no item 3.5, sendo o eluente a mistura dos solventes clorofórmio:metanol:amônia (6,5 : 3,2 : 0,3). Eluente este que gerou um Fator de Retenção (Rf) por volta de 0,591; um ótimo Rf para uma boa separação e diferenciação da molécula e coincidente aos estudos de Vijava et al. (2011). Pois tal sistema resultou em manchas nítidas e bem separados em todas as amostras, bem como a separação da mancha do VGC, nas três primeiras amostras em água, quando comparado a mancha dos parabenos na quarta amostra, a da solução de conservantes (figura 4).

Figura 4 – Cromatografia em Camada delgada do Valganciclovir.



CCD de VGC suspenso em água (1), xarope simples (2) e em gote (3), mais a eluição dos conservantes presente no gote (4). Eluente clorofórmio:metanol:amônia (6,5 : 3,2 : 0,3). Fator de retenção (Rf) 0,591.

Seguido do perfil cromatográfico, foi realizado o estudo qualitativo da degradação da molécula em meio oxidante, básico e ácido em temperatura elevada, conforme o item 3.6. (figura 5).

Figura 5 – Degradação do Cloridrato de Valganciclovir por estresse físico-químico.



CCD do VGC em água, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 10 V, NaOH 1 M e HCl 1M. Após 2 h em banho-maria a 50°C.

Podemos observar que mesmo em altas temperaturas, a molécula é estável em água e em meio oxidante pelo peróxido de oxigênio; pois não visualizamos outra mancha nas amostras a não ser a do VGC, ou talvez pelo fato do metabólito possuir uma eluição muito semelhante do ativo, visto que não há indício de substância abaixo ou acima da respectivo mancha. De tal modo, podemos predizer que o ativo não é termossensível e que sua formulação não exige um controle maior quanto à temperatura de armazenagem.

Em meio alcalino, o cloridrato de valganciclovir é extensamente degradado, como podemos ver a completa ausência do VGC na altura correspondente a este e pela mancha do metabólito sobre a sílica. A degradação pode ser justificada pela facilidade da hidrólise alcalina dos ésteres; pois como já informado, o VGC é um éster D-Valina do Ganciclovir, assim havendo um ataque nucleofílico pelo íon hidroxila da base sobre o carbocátion da carboxila do éster, formando assim um álcool (Ganciclovir) e um sal ácido de Valina. Estas moléculas de caráter polar possuem menos interação com o eluente apolar, o que justifica a mancha na placa, resultante da maior interação destas com as partículas polares do suporte de sílica. O que é confirmado por Henkin; Griener; Eick (2003), os quais concluíram através de CLAE que o principal produto de degradação é o ganciclovir, devido ao seu tempo de retenção característico. Desta forma, não é recomendado uma formulação de VGC em meio básico.

Em meio ácido, visualizamos duas manchas; um é o correspondente ao VGC, e o outro, na base da placa, pode ser referente ao cloreto de valganciclovir. Pois o excesso do ácido no meio favorece a ionização e, por conseguinte, a formação do cloreto de VGC que em estado iônico fica retido na base por não ser eluído pelos solventes orgânicos. Assim, uma formulação com caráter ácido confere maior estabilidade ao ativo; o que vem agregar vantagens para o veículo GUTE, pois este possui pH ácido ( $\pm 3,5$ ) e a sua formulação permite um maior prazo de validade ao medicamento comparado a água como veículo (pH  $\pm 6,0$ ).

#### 4.4 Velocidade de Sedimentação

O teste da velocidade de sedimentação das formulações em água e em GUTE foi realizado conforme o item 3.7 e o resultado esquematizado na tabela 4.

Tabela 4 – Volume de Sedimentação das formulações de Valganciclovir em água e em GUTE.

Volume de Sedimentado		
	VGC + Água	VGC + GUTE
Tempo = 1 h	Sem sedimentos	Sem sedimentos
24 h	$\pm 4$ mL	$\pm 2$ mL
48 h	$\pm 4$ mL	$\pm 3$ mL
72 h	$\pm 4$ mL	$\pm 3$ mL
7 dias	$\pm 4$ mL	$\pm 5$ mL
14 dias	$\pm 4$ mL	$\pm 5$ mL

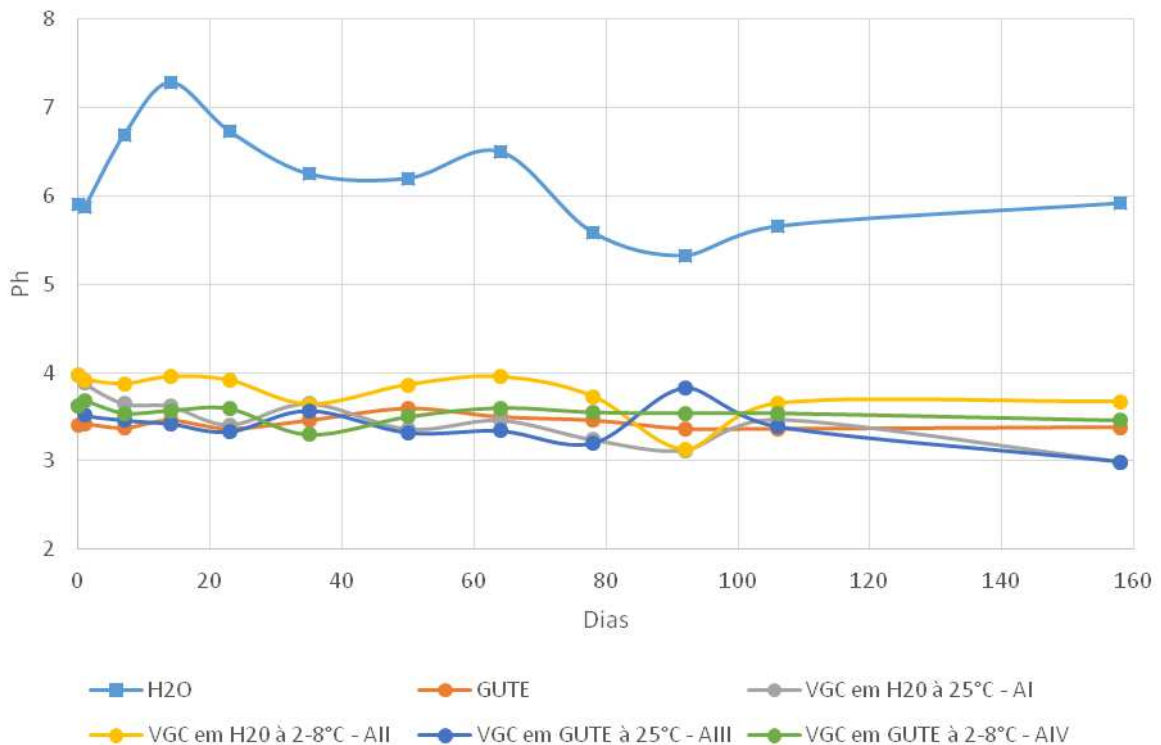
Pode-se inferir que a água não representa um bom veículo para a suspensão de VGC, pois há uma rápida e completa sedimentação do conteúdo em poucas horas. Não permite uma homogeneidade à formulação e com risco de erros de dosagem por conta da incorreta redispersão do medicamento pelo paciente. Já o GUTE, apresenta-se como um excelente veículo para suspensões farmacêuticas, tendo em vista que não permite uma rápida sedimentação do material suspenso, sendo necessário um tempo muito longo para que haja tal processo. O volume de sedimento é baixo comparado ao da água, além de não permitir a limpidez do sobrenadante. A água promove a precipitação completa e compacta do sedimento, ao passo que no GUTE, a precipitação é frouxa e volumosa, ocorrendo gradativamente. Desta

forma, o GUTE é o veículo mais indicado para suspensões por suas diversas vantagens e auxílios na estabilidade física da formulação.

#### 4.5 Potencial Hidrogeniônico (pH) das formulações

O pH das formulações foi medido de acordo com o item 3.8, sendo registrado durante todo o estudo de estabilidade (gráfico 5).

Gráfico 5 – Variação do pH nas formulações de Valganciclovir.



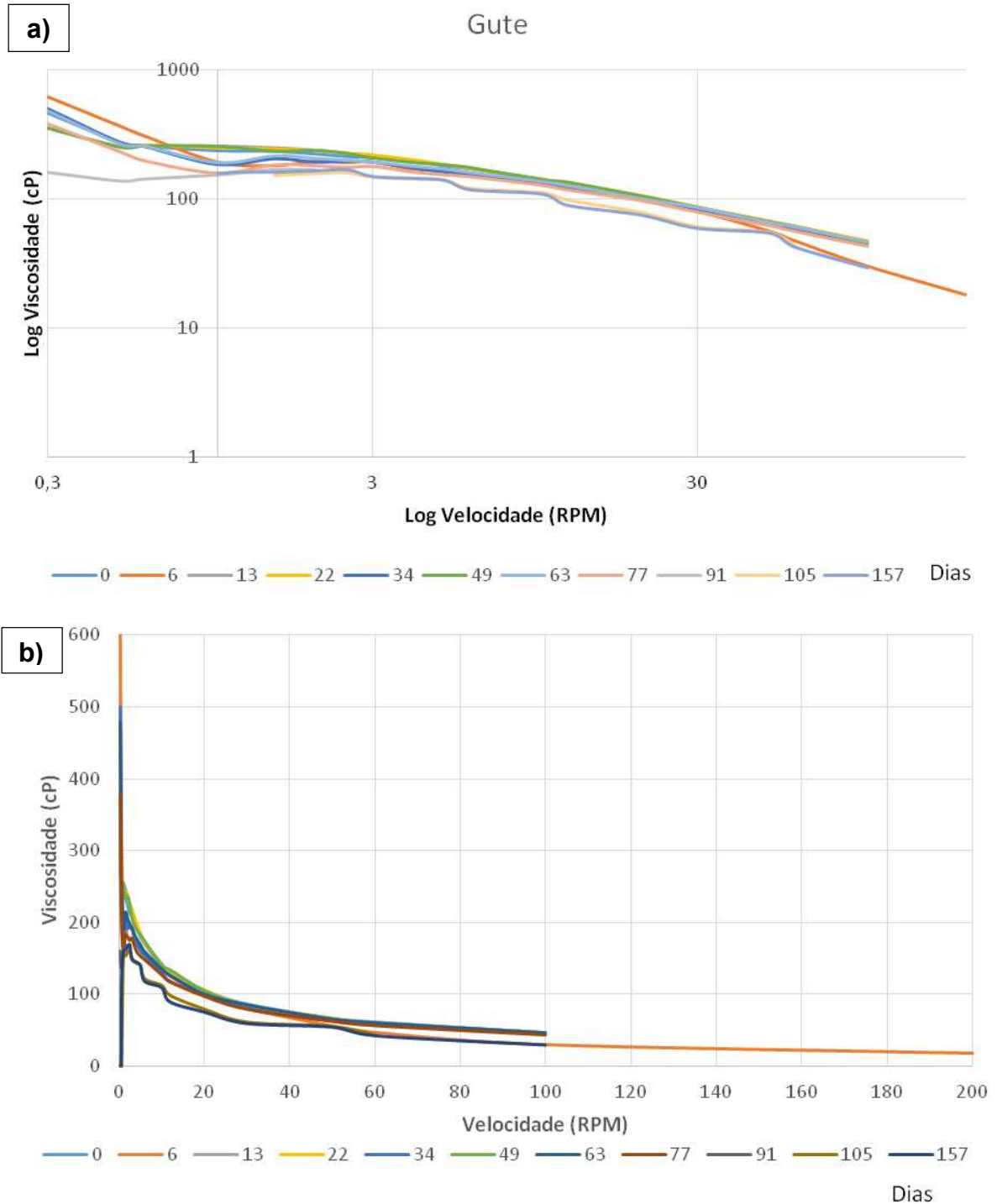
Avaliando o pH, observou-se que as formulações de Valganciclovir são estáveis quanto à variação do pH, pois ao final do estudo, os valores são similares e coerentes com aqueles encontrados desde o início (gráfico 5). Tanto o pH das formulações em água (média de 3,6), quanto no GUTE (média de 3,5), bem como em temperatura ambiente ou refrigeradas se apresentam com valores estáveis; em comparação ao estudo de Henkin; Griener; Eick (2003) que obteve uma média de pH 3,8 para formulações em Ora-Plus e Ora-Sweet, e de pH 3,6 para formulações em água. Lembrando que o pH da água utilizada no preparo (água recém destilada) possui um valor ligeiramente maior ao das formulações, mas logo se adequa aos valores mais ácidos do ativo e do GUTE. De forma indireta, a não variação do pH nos remete a uma

estabilidade microbiana, pois na presença de microrganismo, o pH tende a mudar devido ao metabolismo destes que alteram tal parâmetro por conta dos metabólitos excretados no meio. Porém o pH permaneceu estável e na região ácida, favorecendo a estabilidade química do ativo conforme explicitado no item 4.3.

#### **4.6 Comportamento reológico e viscosidade das formulações**

O item 3.9 estabelece a metodologia para o comportamento reológico das formulações de VGC, além de permitir o acompanhamento de tal comportamento do veículo puro durante todo o período do teste. Na gráfico 6, observa-se que o GUTE possui características reológicas de um fluido não newtoniano do tipo pseudo-plástico, pois com o aumento da força (velocidade) de cisalhamento há a diminuição da viscosidade do fluido. Isso é constante durante todo o período de estudo, demonstrando ser um veículo estável quanto a sua viscosidade. A vantagem deste veículo é a de permitir uma maior estabilidade da suspensão; pois quando o líquido está em repouso, a viscosidade do meio é alta o que deixa as partículas suspensas e com menor velocidade de sedimentação, mas quando o mesmo é agitado para se administrar o medicamento, a sua viscosidade diminui facilitando a rápida dispersão e a homogeneidade da suspensão, assim, uma melhor precisão na dosagem do fármaco. Em contrapartida, a água não é um bom veículo para suspensões por ser um fluido Newtoniano, onde a viscosidade é diretamente proporcional à força de cisalhamento; a qual, em repouso, apresenta baixa viscosidade e com isso rápida sedimentação do material suspenso. Quando a suspensão é preparada, observa-se até um leve efeito dilatante em decorrência da presença de partículas sólidas não dissolvidas, que apenas piora a estabilidade das formulações.

Gráfico 6 – Variação da viscosidade do GUTE durante o estudo de estabilidade.



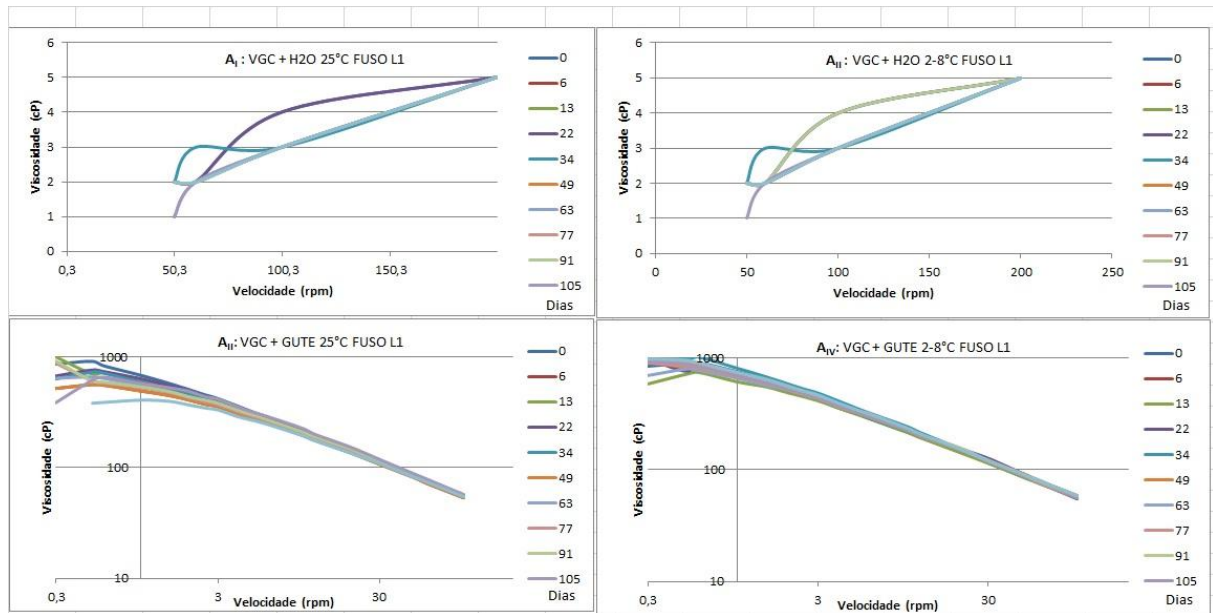
a) Escala Logarítmica;

b) Escala decimal.

Nos figura 6, estão as viscosidades das quatro formulações: VGC + água a 25°C e a 2-8°C; VGC + GUTE a 25°C e 2-8°C. Respectivamente: A<sub>I</sub>, A<sub>II</sub>, A<sub>III</sub>, A<sub>IV</sub>. Durante o período do estudo, por volta de 160 dias, as viscosidades foram medidas conforme o item 3.8; sendo

feita leituras em diferentes velocidades de rotação. Para fins de comparação entre os diferentes dias de estudo foi escolhida a viscosidade obtida na velocidade de 10 rpm (rotações por minuto) e o resultado é apresentado no gráfico 7.

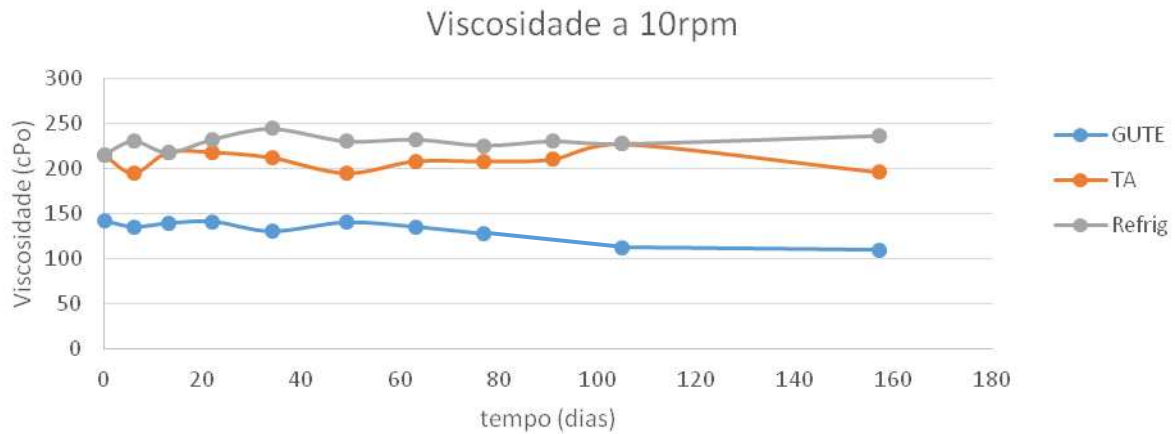
Figura 6 – Variação de viscosidade das formulações de VGC.



**A<sub>I</sub>** – VGC em água a 25°C;  
**A<sub>II</sub>** – VGC em água a 2-8°C;  
**A<sub>III</sub>** – VGC em GUTE a 25°C;  
**A<sub>IV</sub>** – VGC em GUTE a 2-8°C.

Assim como os respectivos veículos puros, água e GUTE, as suas respectivas formulações também mantiveram as características dos fluido fracamente dilatante e pseudo-plásticos, respectivamente, bem como o caráter estável das viscosidades ao longo do tempo. Em ambas amostras de suspensão de VGC se percebe aumento de viscosidade em relação ao veículo GUTE; devido ao aumento do número de partículas presentes no meio, o que favorece ao aumento da resistência ao cisalhamento e, conseqüentemente, o aumento da viscosidade. Como podemos visualizar no gráfico 7. As formulações em GUTE mais viscosas propicia uma maior estabilidade física do medicamento, o que já foi explicitado quando falou-se das vantagens deste veículo pseudo-plástico, o que reforça a vantagem de utilizá-lo quando comparado à água.

Gráfico 7 – Variação da viscosidade das formulações em GUTE a temperatura ambiente e sob refrigeração.



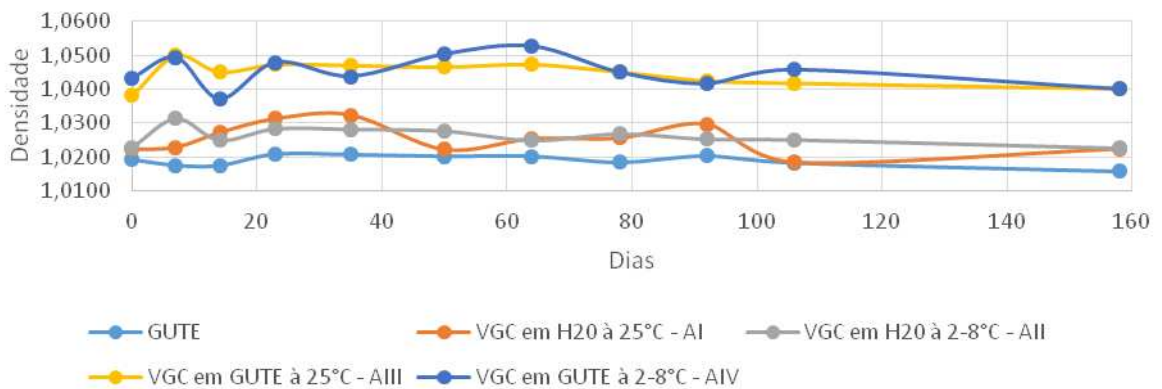
O gráfico 7 nos mostra que o produto mantido à temperatura ambiente apresenta viscosidade ligeiramente inferior ao do produto mantido sob refrigeração. Isto, provavelmente, decorre do fato de que os polímeros do veículo em baixas temperaturas tendem ao maior intumescimento e com isso aumentarem a viscosidade do líquido, comparados aos em temperaturas ambiente. Porém, em nenhuma das condições de armazenamento se percebe tendência de redução da viscosidade, demonstrando boa estabilidade física para as suspensões.

#### 4.7 Densidade relativas das formulações

Densidade relativa de uma substância é a razão de sua massa pela massa de igual volume de água, ambas a 20°C. Ao analisar o gráfico 8, visualizamos que as densidades das quatro formulações tem os perfis constantes. As formulações com o GUTE possuem densidade maiores do que as com água e do que o próprio veículo puro, fato justificado pelo aumento da massa das referidas formulações a volumes constantes em virtude da adição de sólido pra o preparo das suspensões. As variações, mesmo sendo muito baixas, podem ser explicadas pela presença de bolhas de ar na formulação, este ocupando mais volume e diminuindo a densidade. Tendo em vista que no processo de redispersão da suspensão, a agitação mecânica incorpora muito ar no líquido, por isso necessitando a retirada destas bolhas por meio de uma bomba à vácuo antes das análises. Juntamente com as bolhas de ar, a baixa umidade do ambiente exerce um efeito de desidratação da formulação sempre que a mesma é manipulada para proceder as análises, fazendo com que haja perda de água da formulação e conseqüentemente alteração da

densidade. Outra interpretação cabível é a de que, indiretamente, podemos inferir que a formulação possui boa resistência ao desenvolvimento de microrganismos fermentadores, pois havendo a contaminação por estes, haveria uma grande produção de gases o que diminuiria acentuadamente a densidade. Portanto, no contexto geral, as formulações possuem boa estabilidade física com mínimas variações da densidade.

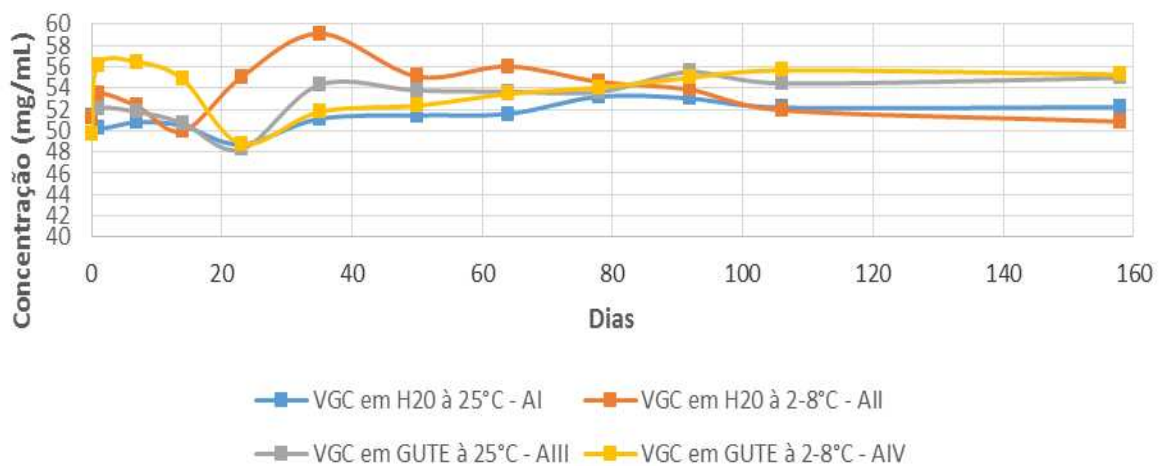
Gráfico 8 – Variação da densidade nas formulações de Valganciclovir.



#### 4.8 Teor do princípio ativo e o prazo de validade da formulação

O teor do Cloridrato de Valganciclovir foi obtido seguindo a metodologia do item 3.11. No qual as medidas foram realizadas em espectrofotômetro no comprimento de onda de 254 nm (gráfico 9).

Gráfico 9 – Valores do teor do Cloridrato de Valganciclovir nas suspensões.



Observa-se através do gráfico 9, grandes variações nos valores dos teores, com o comportamento repetindo-se tanto para as formulações armazenadas em geladeira, quanto as mantidas em temperatura ambiente. Esperava-se menores variações nos teores do fármaco nos produtos conservados sob refrigeração, no entanto, isto não foi o verificado nem com o GUTE e muito menos com a água. Em geladeira, o produto com o GUTE apresentou uma menor variação que com a água, demonstrando que possa ter ocorrido a precipitação do ativo mantido sob refrigeração, de forma mais intensa na água do que no GUTE, pela falta de um agente suspensor, fazendo com que esta precipitação ocorra de forma mais rápida.

A variabilidade nos resultados obtidos no início dos ensaios pode estar mais relacionada ao método analítico do que propriamente a qualidade das amostras; uma vez que para a execução de um novo método, há a necessidade de muitos ajustes, o que foi sendo feito ao longo das análises.

Contudo, observa-se ainda pequena tendência de degradação, demonstrando boa estabilidade química dos produtos, não sendo possível estabelecer um prazo de validade para a formulação por conta das grandes variações dos valores do teor e dos ajustes do método analítico, o que não findou em um gráfico com uma tendência para que, matematicamente, fosse possível calcular o prazo de validade. Porém, as amplitudes de variações são baixas dentro os 160 dias de análises, e juntamente com as informações dos outros parâmetros de estabilidade, podemos assegurar que a formulação possui sim estabilidade física e química. Pois na realidade do uso deste medicamento em enfermarias e até mesmo em ambulatórios, o prazo assegurado de 160 dias de estabilidade é suficiente para garantir o uso correto e racional da formulação proposta.

Enquanto que Henkin; Griener; Eick (2003) concluíram que suspensões de VGC em veículos semelhantes ao GUTE, o Ora-Plus e Ora-Sweet, possuíram estabilidade por 45 dias quando armazenados em geladeira, 4°C, com teor de ativo acima de 90% em relação ao valor inicial. Também observaram que a estabilidade do valganciclovir em uma suspensão de xarope de cereja em água nas proporções de 3:1 não pôde ser avaliado de forma confiável, devido a variações substanciais na concentrações entre as suspensões, devido as propriedades não confiáveis da formulação ou ressuspensão inadequada, apesar de agitação vigorosa. Já Anaizi; Dentinger; Swenson (2002) obtiveram uma suspensão de VGC em xarope de chocolate estável por 125 dias, armazenadas em frascos âmbar e em geladeira (2-8°C), com média de pH 3.2.

## 5 CONCLUSÃO

Após os estudos realizados conclui-se que o desenvolvimento de uma forma farmacêutica líquida de Cloridrato de Valganciclovir 50mg/ml à partir de comprimidos de 450 mg (VALCYTE<sup>®</sup>, ROCHE), para uso na pediatria é possível e viável técnica e economicamente (baixo custo). Tal formulação irá ajudar na terapêutica de pacientes pediátricos transplantados, de forma a assegurar um tratamento seguro, eficaz e de qualidade. A suspensão de VGC é viável nos veículos água e GUTE, onde o meio suspensor GUTE apresentou vantagem técnica, demonstrando não haver interferência com o ativo na hora do doseamento deste. O VGC é mais estável em pH ácido, e por isto mais estável no veículo GUTE (pH  $\pm$  3,5), logo observou-se que o ativo no referido veículo, obteve mais vantagem quanto aos parâmetros de comportamento reológico e de velocidade de sedimentação. O prazo de validade matemático não foi estabelecido, mas foi demonstrado que durante 160 dias a formulação possui estabilidade física e química, sendo suficiente para o período de tratamento (100 dias), possuindo validade superior ao tempo em o mesmo é utilizado, de forma extemporânea, nas enfermarias e ambulatórios.

## REFERÊNCIAS

- ANAIZI, N. H.; DENTINGER, P. J.; SWENSON, C. F. Stability of valganciclovir in na extemporaneously compounded oral liquid. **Am J Health-Syst Pharm.** v. 59, p. 1267-1270, Jul. 2002.
- ANVISA. Resolução Especial nº 1, de 29 de julho de 2005. Autoriza *ad referendum*, a publicação do Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 29 jul. 2005. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos++Comercializacao++Pos++Uso/Regulacao+de+Marcado/Assunto+de+Interesse/Legislacao+da+CMED/Resolucoes+d+a+CMED>>. Acesso em: 11 set. 2013.
- BRASIL. Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o Controle Sanitário do Comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Correlatos, e dá outras Providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 19 dez. 1973. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/L5991.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L5991.htm)>. Acesso em: 11 set. 2013.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Decreto-Lei nº 176, de 30 de outubro de 2006. Estabelece o regime jurídico a que obedece a autorização de introdução no mercado e suas alterações, o fabrico, a importação, a exportação, a comercialização, a rotulagem e informação, a publicidade, a farmacovigilância e a utilização dos medicamentos para uso humano e respectiva inspeção, incluindo, designadamente, os medicamentos homeopáticos, os medicamentos radiofarmacêuticos e os medicamentos tradicionais à base de plantas. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 30 ago. 2006. 1ª série, n. 167. Disponível em: <[http://portalcodgdh.min-saude.pt/index.php/Decreto-Lei\\_n.%C2%BA\\_176/2006\\_de\\_30\\_de\\_Agosto](http://portalcodgdh.min-saude.pt/index.php/Decreto-Lei_n.%C2%BA_176/2006_de_30_de_Agosto)>. Acesso em: 11 set. 2013.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria MS. nº 3.916, de 30 de outubro de 1998. Dispõe sobre a aprovação da Política Nacional de Medicamentos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 30 de out. 1989. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3916\\_30\\_10\\_1998.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3916_30_10_1998.html)>. Acesso em: 11 set. 2013.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE - FARMACOPÉIA Brasileira. 5. ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010.
- CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE (Brasil). Resolução CNS nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprovar as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 13 jun. 2013. Disponível em: <[http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso\\_12.htm](http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso_12.htm)>. Acesso em: 11 set. 2013.
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Committee on Human Medicinal Products. **Reflectionpaper**: formulation of choice for the paediatric population, EMEA/CHMP/PEG/194810/2005. London, 2005. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000087.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000087.jsp)>. Acesso em: 11 set. 2013.

HENKIN, C. C.; GRIENER, J. C.; EICK, A. P. T. Stability of valganciclovir in extemporaneously compounded liquid formulations. **Am. J. Health-Syst. Pharm.** v. 60, p. 687-690, Apr. 2003.

JOSINO, M. A. A. **Desenvolvimento de formas farmacêuticas líquidas à base de furosemida**. 2013. 53 f. Monografia (Graduação em Farmácia) – Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal de Ceará, Fortaleza, 2013.

JUNQUEIRA, J. J. M.; SANCHO, T. M.; SANTOS, V. A. Citomegalovírus: Revisão dos Aspectos Epidemiológicos, Clínicos, Diagnósticos e de Tratamento. **Revista NewsLab**, ed. 86, p. 88-104, 2008.

KAUSHAL, R.; BATES, D. W.; LANDRIGAN, C.; McKENNA, K. J.; CLAPP, M. D.; FEDERICO, F.; GOLDMANN, D. A. Medication errors and adverse drug events clinical pharmacology. **J. Paediatr. Child Health**, v. 43, p. 107-111, 2007.

KEARNS, G. L.; ABDEL-RAHMAN, S. M.; ALANDER, S. W.; BLOWEY, D. L.; LEEDER, J. S.; KAUFFMAN, R. E. Developmental Pharmacology — Drug Disposition, Action, and Therapy in Infants and Children. **N engl j med**. v. 349, p. 1157-1167, set. 2003.

MAGALHÃES, G. A. P. **Formulação de suspensão pediátrica a partir de comprimidos de carvedilol**. 2012. Monografia (Graduação em Farmácia) – Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2012.

NAHATA M. C.; ALLEN L. V. Extemporaneous Drug Formulations. **Clin. Therap.**, v. 30, n. 11, p. 2112-2119, 2008.

PANDOLFINI, C.; BONATI, M. A literature review on off-label drug use in children. **Eur. J. Pediatric**, v. 164, p. 552-558, 2005.

PATEL, K.; TRIVEDI, S.; LUO, S.; ZHU, X.; PAL, D.; KERN, E. R.; MITRA, A. K. Synthesis, physic chemical properties and antiviral activities of ester prodrugs of ganciclovir. **Int. J. Pharm.**, v. 305, p. 75-89, Aug. 2005.

PERROTTET, N.; DECOSTERD, L. A.; MEYLAN, P.; PASCUAL, M.; BIOLLAZ, J.;BUCLIN, T. Valganciclovir in Adult Solid Organ Transplant Recipients: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics and Clinical Interpretation of Plasma Concentration Measurements. **Clin. Pharmacokinet.**, v. 48, n. 6, p. 399-418, 2009.

PINTO, S.; BARBOSA, C. M. Medicamentos Manipulados em Pediatria: Estado Actual e Perspectivas Futuras. **Arq. Med.**, v. 22, n. 2/3, p. 75-84, 2008.

SANTOS, D. B.; COELHO, H. L. L. Reações adversas a medicamentos em pediatria: uma revisão sistemática de estudos prospectivo. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.**, Recife, v. 4, p. 341-349, out./dez. 2004.

SINHA, Y.; CRANSWICK, N. E. How to use medicines in children: Principles of paediatric in Pediatric Inpatients. **J. Am. Med. Assoc.**, v. 285, n. 16, p. 2114-2120, Apr. 2001.

TURNER, S.; LONGWORTH, A.; NUNN, A. J.; CHOONARA, I. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. **BMJ**, v. 316, p. 343-345, Jan. 1998.

U. S. Food and Drug Administration. **Valganciclovir (Marketed as Valcyte) Information. FDA**. 2012. Disponível em:

<<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm225880.htm>>. Acesso em: 11 set. 2013.

VAUDRY, W.; ETTENGERB, R.; JARAC, P.; VARELA-FASCINETTOD, G.; BOUWE M. R.; IVESE, J.; WALKERF, R. Valganciclovir Dosing According to Body Surface Area and Renal Function in Pediatric Solid Organ Transplant Recipients. **Am. J. Transplant.**, v. 9, p. 636-643, 2009.

VIJAVA, U. B.; VYAS, M. R.; MANE, S. R.; BHOSALE, A. V.; WARGHADE, S. HPTLC determination of valganciclovir hydrochloride in bulk and solid oral dosage form. **J. Pharm. Res.**, v.4, p. 4262-4264, 2011.

ZHAO, W.; BAUDOUIN, V.; ZHANG, D.; DESCHÊNES, G.; GUELLEC, C.; JACQZ-AIGRAIN, E. Population Pharmacokinetics of Ganciclovir Following Administration of Valganciclovir in Paediatric Renal Transplant Patients. **Clin. Pharmacokinet.**, v. 48, n. 5, p. 321-328, 2009.