



**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

# XX Congresso Farmacêutico de São Paulo

**III SIMPÓSIO “FRONTEIRAS DAS CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS”**  
**10 e 11 de Outubro de 2019**

***Desenvolvimento Tecnológico de Medicamentos  
Pediátricos***

*Anselmo Gomes de Oliveira*



**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

## Assistência Farmacêutica em Pediatria no Brasil (MS 2017, 88p.)

**”...vive-se um paradoxo entre a garantia de participação das crianças nos avanços científicos e a preservação das questões éticas relativas à sua vulnerabilidade intrínseca...”**



**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

# **Desenvolvimento Tecnológico de Medicamentos Pediátricos**

## **Objetivo**

**Expor alguns aspectos científicos/tecnológicos relacionados com o desenvolvimento de medicamentos utilizados em pediatria e analisar alguns enfoques fundamentados nas diferenças e nas semelhanças da regulamentação desse tipo de medicamento pelas agências regulatórias.**



**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

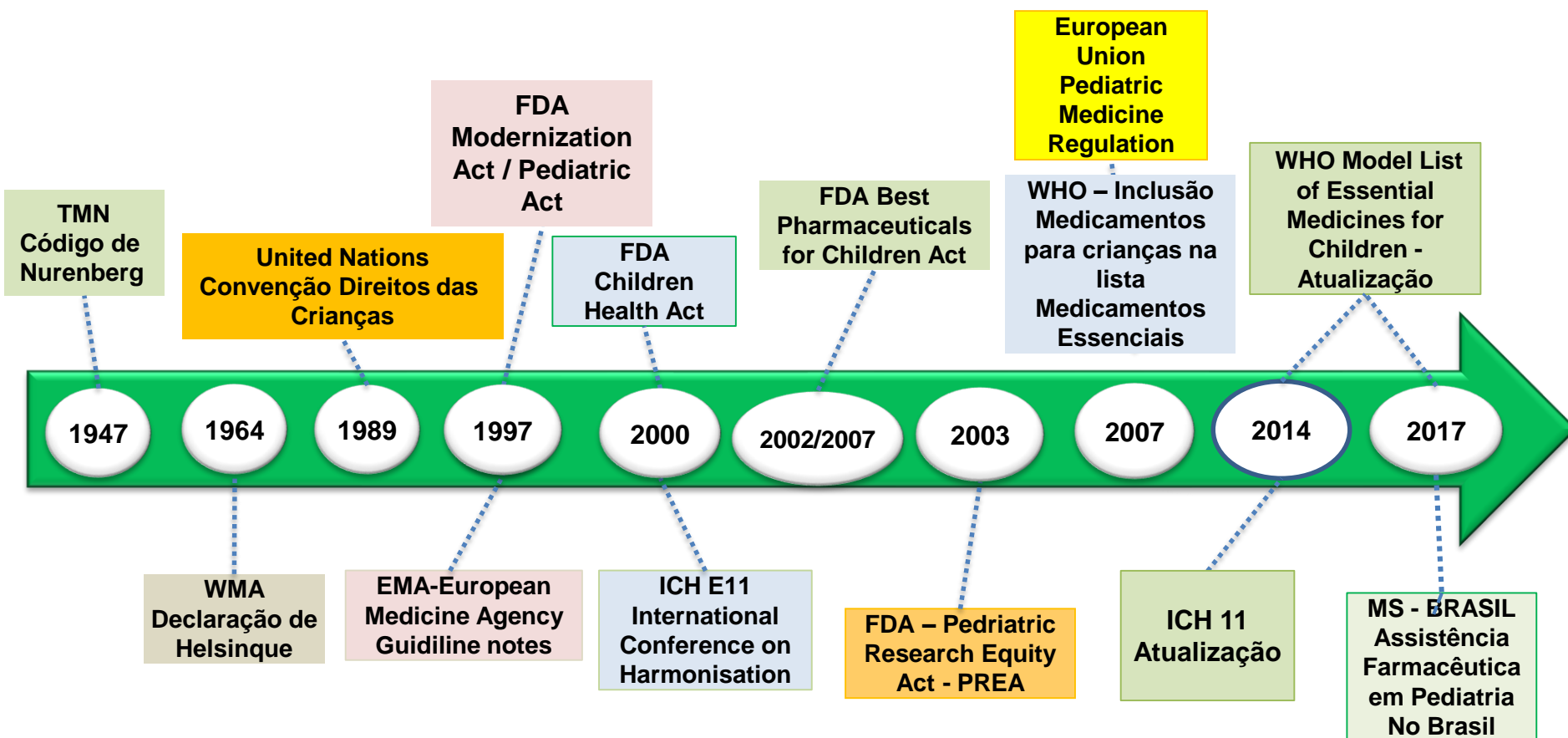
# Desenvolvimento Tecnológico de Medicamentos Pediátricos

1. A cronologia das diretrizes, legislação e regulamentação de medicamentos pediátricos
2. Conceitos de desenvolvimento tecnológico de fórmulas e formas farmacêuticas pediátricas
3. O tripé do desenvolvimento tecnológico de medicamentos pediátricos
4. As inovações no mercado
5. Comentários e conclusões



**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

# A cronologia das diretrizes



# Fundamento Regulatório Principal





**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

## Aspectos regulatórios dos medicamentos para pediatria

“Experiências de agências reguladoras internacionais que já criaram estratégias de fomento ao registro de medicamentos para população pediátrica, apontam o caminho a ser seguido para redução da insegurança do uso off-label, o que não é incomum no tratamento pediátrico”.



**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO



U.S. Food and Drug Administration  
Protecting and Promoting Public Health

[www.fda.gov](http://www.fda.gov)

## Iniciativas do FDA em torno de Medicamentos Pediátricos

Objetivo de melhorar a pesquisa de produtos farmacêuticos para crianças. E isso está tornando os tratamentos pediátricos mais seguros e eficazes.

Contato: [pedsdrugs@fda.hhs.gov](mailto:pedsdrugs@fda.hhs.gov)

Food and Drug Administration  
Center for Drug Evaluation and Research  
Office of New Drugs  
10903 New Hampshire Avenue  
Silver Spring, MD 20993  
Main Line: 301-796-2200  
Fax: 301-796-97





**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

## **Resolução Melhores Produtos Farmacêuticos para Crianças (BPCA)**

Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA)

## **Resolução Equidade em Pesquisa Pediátrica (PREA)**

Pediatric Research Equity Act (PREA)

## **Comitê de Revisão Pediátrica (PeRC)**

Pediatric Review Committee (PeRC)

## **Estudos sem patente sob BPCA**

Off-Patent Studies under BPCA

## **Orientações Pediátricas**

Pediatric Guidances

## **Estatutos e Regulamentos**

Statutes and Regulations

## **Relatórios Pediátricos de Interesse**

Pediatric Reports of Interest

## **Referências Históricas**

Historical References



**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

# ***Incentivos Específicos do FDA***

## ***Doenças Pediátricas Raras***

### ***Comprovante de Revisão Prioritária (PRV)***

- Criado sob a Lei de segurança e inovação (FDASIA) para encorajar o desenvolvimento de fármacos sintéticos e biológicos para “**doenças pediátricas raras**”

- **Idéia básica:**

Se a empresa recebe a aprovação “**aplicação de produtos para doenças pediátricas raras**”, o patrocinador é elegível para receber o PRV que pode ser resgatado ou transferido para outro patrocinador, para obter uma revisão prioritária de outra aplicação que, de outra forma, não seria elegível para a revisão prioritária.



**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO



***European Medicines Agency***

## **REFLECTION PAPER - FORMULATIONS OF CHOICE FOR PAEDIATRICS**

- **BACKGROUND AND OBJECTIVE**
- **1. Neonates, Infants and Children**
- **2. Routes of Administration**
- **3. Development and Dosage Forms of Choice x Age**
- **4. Excipients**
- **5. Taste, Smell and Texture**
- **6. Modified Release Preparations**
- **7. Dose Delivery Devices**
- **8. Additional Issues to be Considered**
- **Annex 1. Risk Associated with Manipulation of Adult Dosage Forms for Administration to Paediatric Patients**
- **Annex 2. Methods to Assess the Taste of a Medication**
- **References and Further**



CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

**Brasil**, Registro de medicamentos Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976.

**Com a criação da ANVISA**, Lei nº 9.782, de **26 de janeiro de 1999**, responsabilidade do registro de medicamentos passou a ser da agência.

**Os critérios para concessão e renovação de registro de medicamentos**, descritos em normas específicas para cada categoria de medicamento: sintéticos/semissintéticos, biológicos, fitoterápicos, específicos, etc.



**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

**Brasil**, não há uma regulamentação específica para medicamentos pediátricos.

São aplicados os mesmos critérios dos medicamentos para adultos, com **extrapolação de dados**.

**Para medicamento já registrado para adultos**, em que apenas se deseja ampliar o uso em pediatria, com a mesma indicação terapêutica, existe a previsão normativa para **comprovação da segurança e eficácia por meio de estudo em Fase II**, desde que o **curso da doença e o efeito da substância ativa sejam similares** entre os pacientes pediátrico e o adulto já aprovado.

**Os estudos** devem apresentar resultados clínicos que suportem a racionalidade da posologia definida para o uso pediátrico pleiteado.



**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

## Assistência Farmacêutica em Pediatria no Brasil (MS 2017, 88p.)

### *Recomendações Pesquisas com Medicamentos Pediátricos*

- Esclarecer e disseminar os aspectos éticos relacionados à participação da população pediátrica em pesquisas clínicas no País.
- **Definir e revisar periodicamente lista de necessidades e estudos prioritários para população pediátrica no Brasil.**
- **Elaborar Guia com orientações éticas e técnicas para condução de pesquisas com crianças, com ênfase em estudos prioritários.**
- Monitorar a assistência prestada em Neonatologia e Pediatria para proporcionar o compartilhamento das informações e a geração de evidências, para fins de pesquisa e melhoria do cuidado.
- **Incluir nas estratégias de fomento à pesquisa no País para os temas relacionados à Pediatria, incluindo o desenvolvimento de medicamentos apropriados para a crianças.**



**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

## **Assistência Farmacêutica em Pediatria no Brasil (MS 2017, 88p.)**

### ***Recomendações Desenvolvimento e Produção de Medicamento***

- **Identificar as necessidades de medicamentos e produtos prioritários para saúde pediátrica e mecanismos de incentivo à produção pela indústria farmacêutica nacional. Elaborar Guia com orientações éticas e técnicas para condução de pesquisas em crianças, com ênfase em estudos prioritários.**
  - ✓ Criar estratégias para divulgação das prioridades na indústria farmacêutica nacional (pública e privada) articulando mecanismos de incentivo (priorização regulatória, fomento à pesquisa, compras públicas, entre outros).
  - ✓ Discutir as possibilidades referentes à reserva de mercado, extensão de período de patente e incentivos fiscais com os órgãos responsáveis.
- **Estabelecer mecanismos de incentivo à produção de medicamentos apropriados para crianças por laboratórios oficiais.**
  - ✓ Incluir nas estratégias de fomento à pesquisa do País os temas relacionados à Pediatria, incluindo o desenvolvimento de medicamentos

## Extrapolção de dados

É razoável assumir que crianças quando comparadas com adultos possuem

(1) Progressão da doença e (2) Resposta  
Intervenção

**SIMILARES?**

Não para um ou Ambos

Sim para ambos

Algoritmo segue a partir daí





**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

## **Extrapolção**

- O uso dos fundamentos da bioequivalência tem sido usado para a extrapolção de dados de adultos para a pediatria.

Embora não adequada é uma solução viável para a carência de testes reais de eficácia e segurança com medicamentos pediátricos.

- “Se o curso da doença e os efeitos do fármaco são suficientemente similares nos pacientes adultos e pediátricos, então a eficácia pediátrica pode ser extrapolada a partir de estudos adequados e bem controlados em adultos”.

## **Extrapolção da Eficácia**

- Eficácia pediátrica pode ser extrapolada desde que a fisiopatologia da doença e o efeito do medicamento sejam os mesmos.
- No mínimo são necessários dados de Farmacocinética pediátrica (determinação da dose, da eficácia e da segurança).



**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

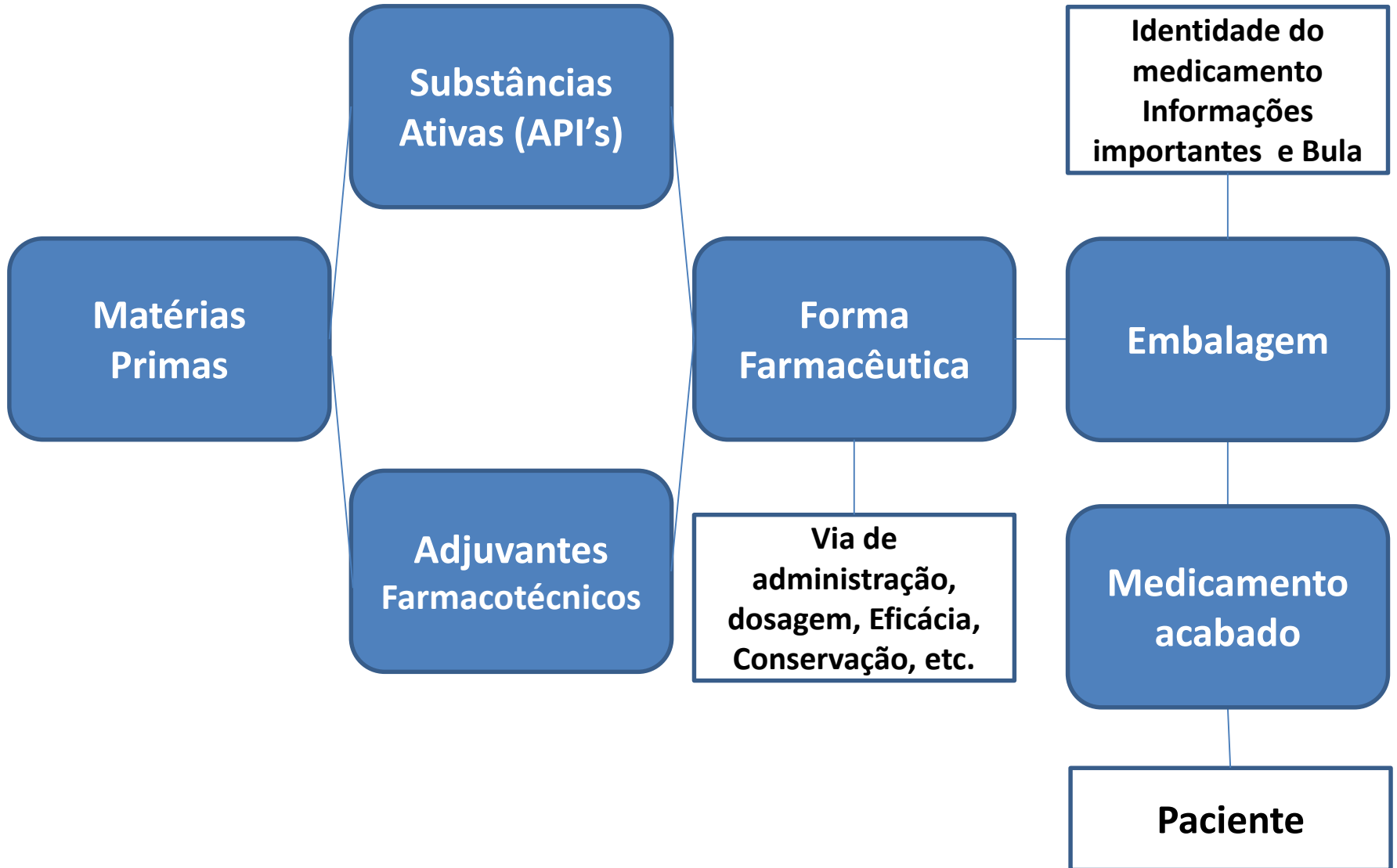
# A Relevância do Desenvolvimento Tecnológico de Medicamentos Pediátricos

- ✓ O histórico de tragédias e problemas estão relacionados com:
  - **FORMULAÇÃO** (elixir de sulfanilamida, álcool benzílico, ...)  
**1934, elixir de sulfanilamida** dissolvida em etilenoglicol, falência renal, morte cerca 100 pessoas.
  - **ESTUDO CLINICO** (talidomida, tetraciclina, ...)  
**1956, talidomida**, lançada como antigripal Gripex<sup>®</sup> 1956, anti-emético matinal. Efeito Teratogênico. Má formação em cerca de 15.000 crianças.  
**Tetraciclina**, deformação dos ossos do feto, além de deixar manchas acinzentadas nos dentes.

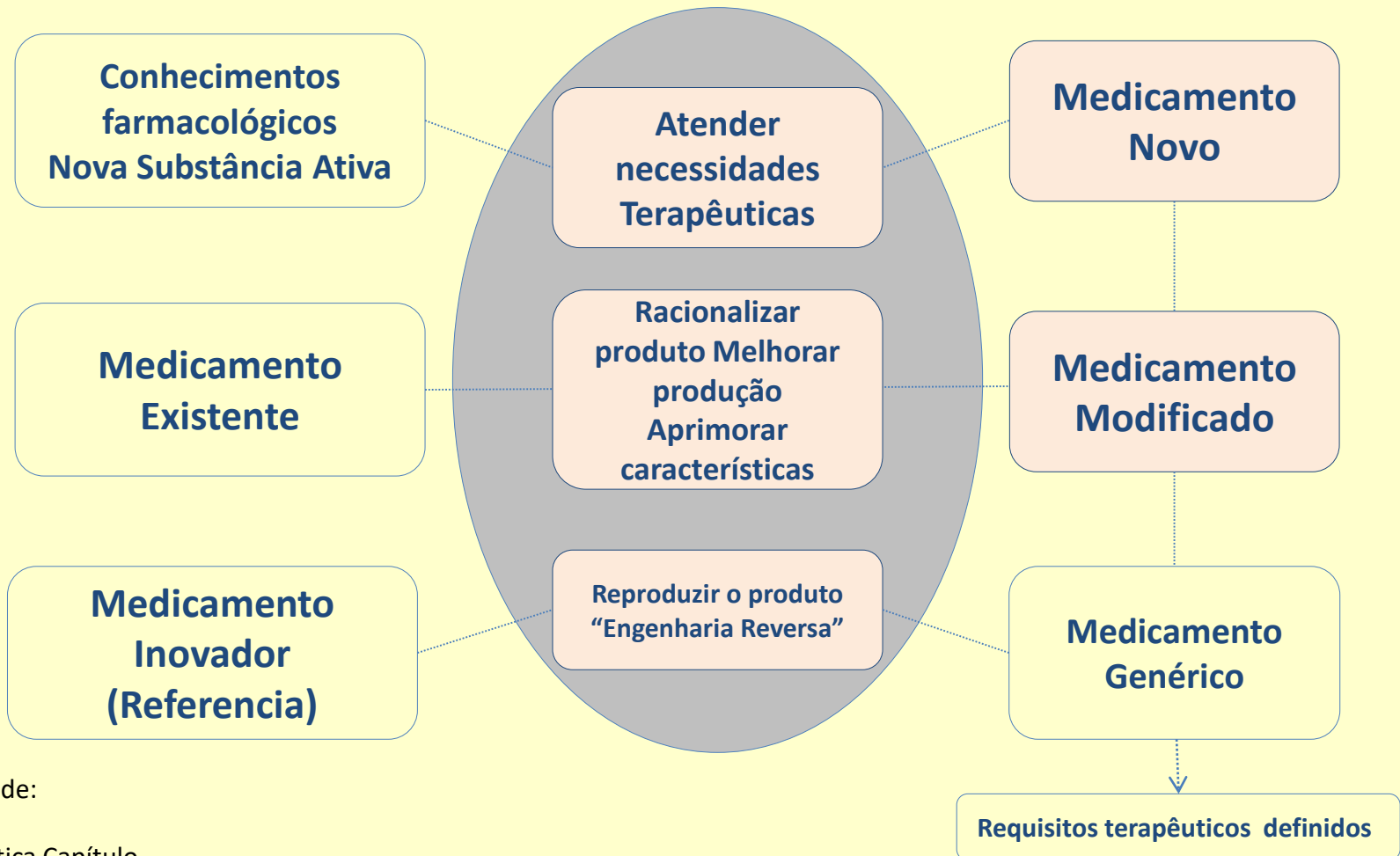


**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

# O Medicamento



# O Medicamento





**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

## **Desenvolvimento de medicamentos pediátricos apresenta desafios, que incluem:**

- ✓ **Variação da dose de acordo com a idade/peso.**
- ✓ **Escolha da forma farmacêutica (faixa etária).**
- ✓ **Seleção de excipientes (Toxicidade potencial)**
- ✓ **Necessidade de correção de sabor-odor-textura (Facilitar a Administração)**
- ✓ **Necessidade de dispositivo de administração (F. Farmacêutica e Via de administração).**
- ✓ **Inclusão de instruções detalhadas ao uso pediátrico - assegurar o uso correto do medicamento.**



**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

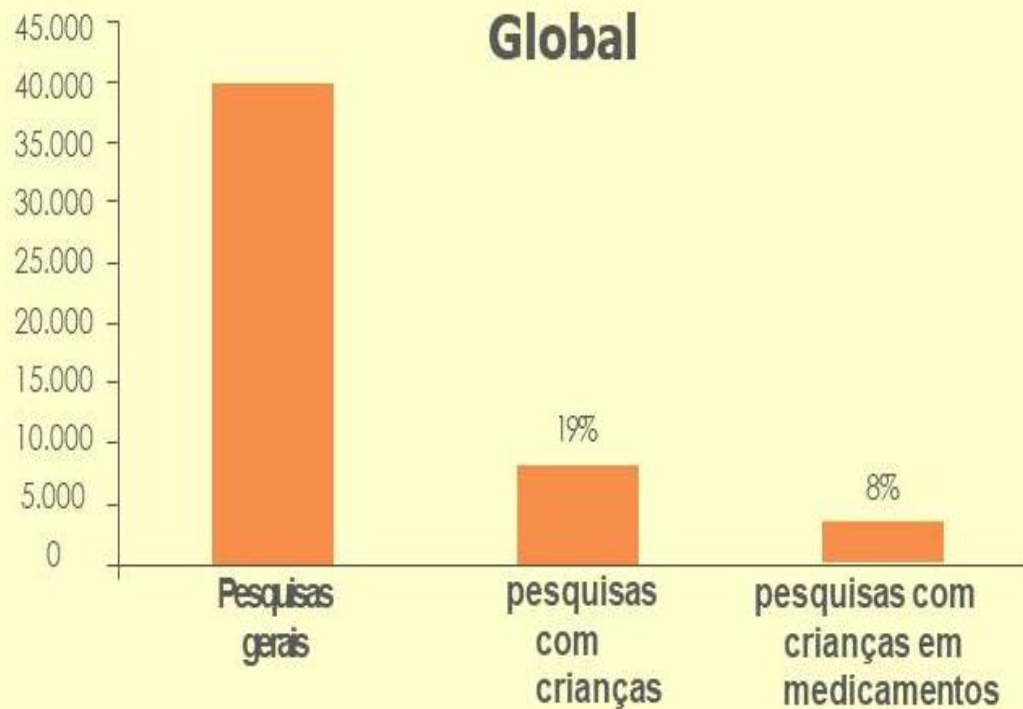
## A situação atual

- 1. Formulações verdadeiramente pediátricas são poucas, quase inexistentes, em todo o mundo**
- 2. A falta de formulações específicas complica a medicação das crianças, especialmente as das primeiras faixas etárias**
- 3. O desenvolvimento de formulações pediátricas constitui uma dívida do Setor Farmacêutico global com as crianças do mundo**



**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

## Pesquisas com crianças

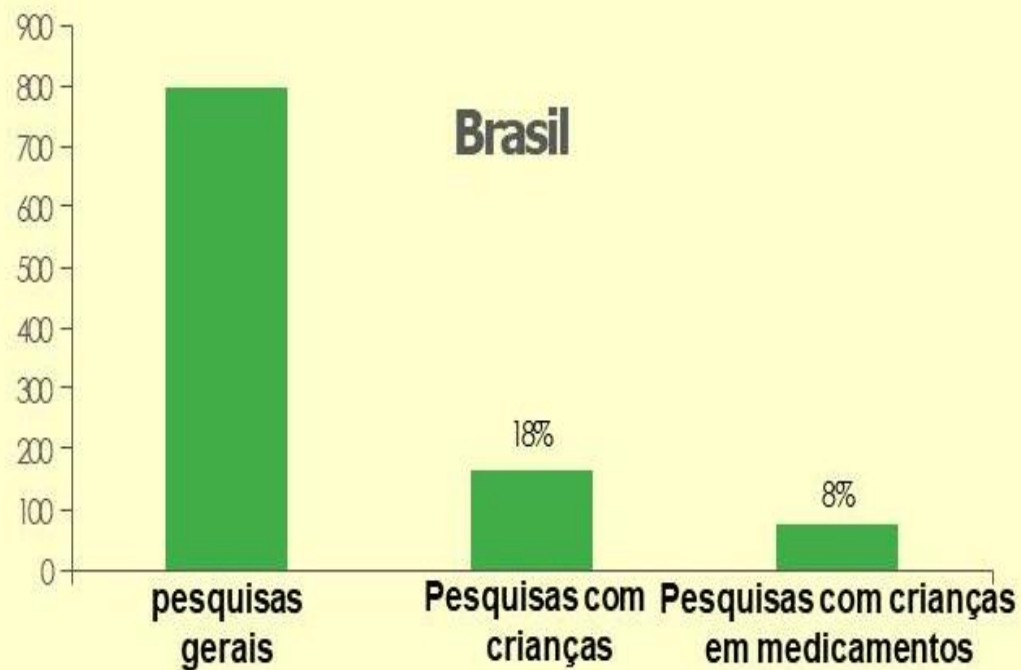


Fonte: Clinical trials.gov



**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

## Pesquisas com crianças

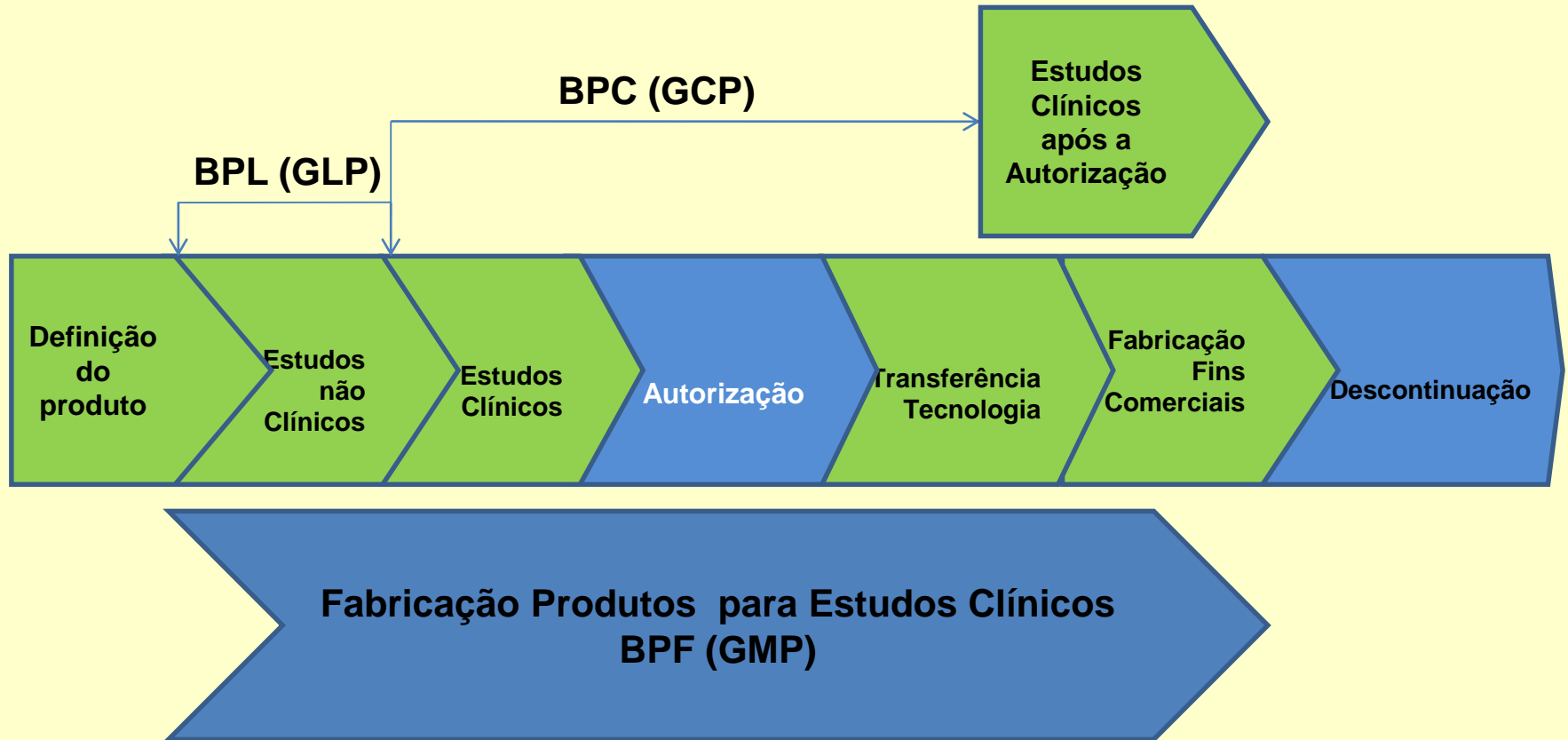


Fonte: Clinical trials.gov

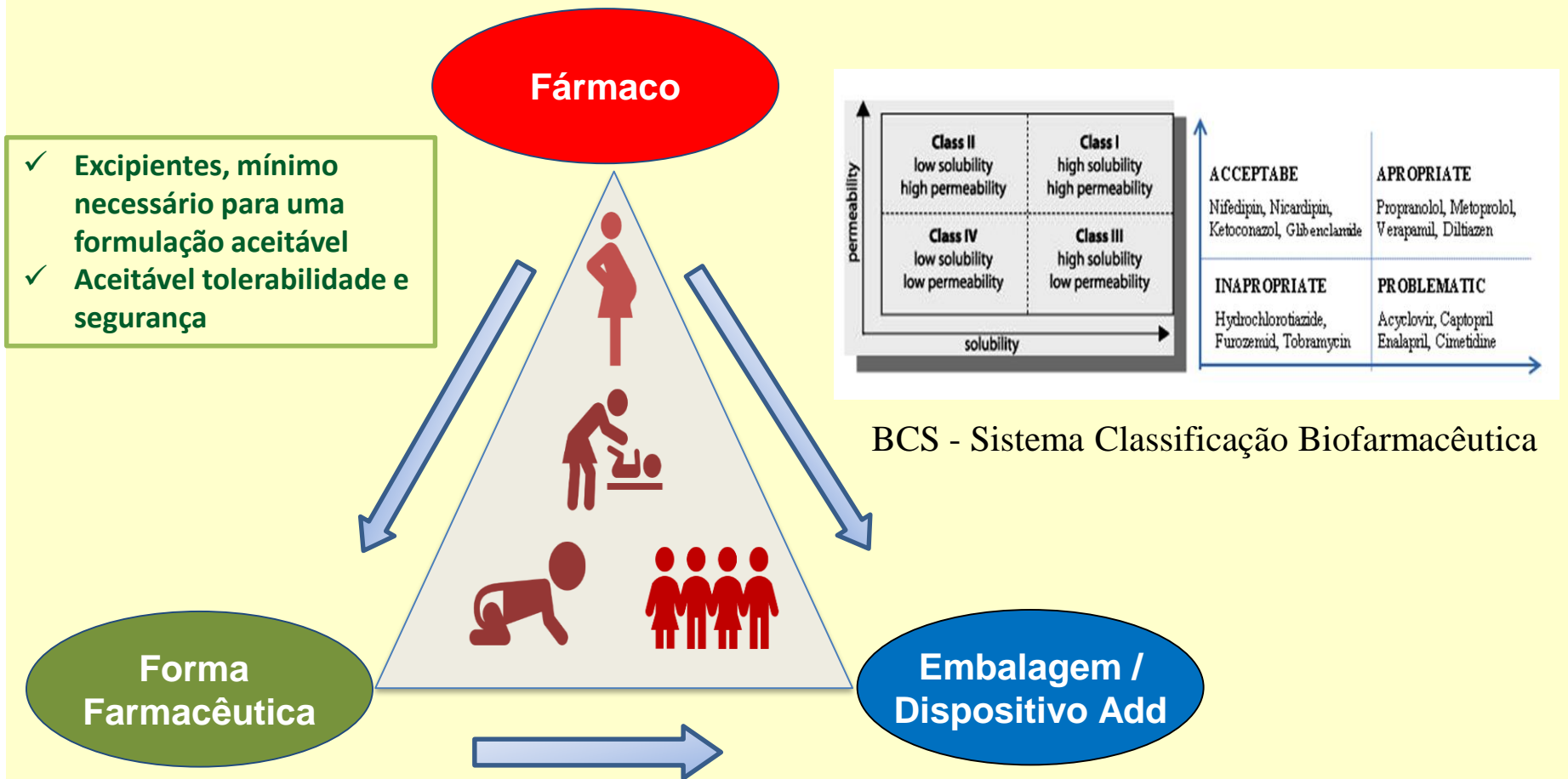


## ***Etapas do Ciclo de vida do Medicamento e Boas Práticas:***

- ✓ BPL - Boas práticas de Laboratório
- ✓ BPC – Boas Práticas Clínicas
- ✓ BPF – Boas Práticas de Fabricação



# Tripé do Desenvolvimento Tecnológico de Medicamentos Pediátricos





**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO



U.S. Food and Drug Administration  
Protecting and Promoting Public Health

[https://ipecamericas.org/sites/default/files/EF15April28\\_3\\_MansoorKhan\\_FDA.PDF](https://ipecamericas.org/sites/default/files/EF15April28_3_MansoorKhan_FDA.PDF)

Table 1. Excipients with elevated toxicological risk for subpopulations of paediatric and geriatric patients.

Excipient	Administration	Adverse reaction
<b>Preterm and term neonates, infants &lt; 6 months of age</b>		
Benzyl alcohol	Oral, parenteral	Neurotoxicity, metabolic acidosis
Ethanol	Oral, parenteral	Neurotoxicity
Polyethylene glycol	Parenteral	Metabolic acidosis
Polysorbate 20 and 80	Parenteral	Liver and kidney failure
Propylene glycol	Oral, parenteral	Seizures, neurotoxicity, hyperosmolarity
Patients with reduced kidney function		
Aluminium salts	Oral, parenteral	Encephalopathy, microcytic anaemia, osteodystrophy
Polyethylene glycol	Parenteral	Metabolic acidosis
Propylene glycol	Oral, parenteral	Neurotoxicity, hyperosmolarity
<b>Hypersensitive patients</b>		
Azo dyes	Oral	Urticaria, bronchoconstriction, angioedema
Benzalkonium chloride	Oral, nasal, ocular	Bronchoconstriction
Chlorocresol	Parenteral	Anaphylactic reactions
Dextran	Parenteral	Anaphylactic reactions
Macrogolglycerol-ricinoleate	Parenteral	Anaphylactic reactions
Parabens	Oral, parenteral, ocular, topical	Allergies, contact dermatitis
Sorbic acid	Topical	Contact dermatitis (rarely)
Starches	Oral	Gluten-induced celiac disease
Sulfites, bisulfites	Oral, parenteral	Asthma attacks, rashes, abdominal upset
Wool wax	Topical	Contact dermatitis, urticaria



**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

	Recém Nascidos (0 - 28 dias)	Bebês Crianças Peq (1 mês – 2 anos)	Crianças Pré escola (3 – 5 anos)	Crianças Escola 6 – 11 anos	Adolescentes 16 12 – 18 anos
<b>ORAL</b>					
Xarope/solução	MB	PR	PR	MB	MB
Suspensão	BO	MB	PR	MB	PR
Pós	MA	MA	MB	MB	PR
Comprim/Caps	IN	IN	BO	MB	PR
<b>RETAL</b>					
Supositório	PR	PR	MB	BO	MA
Enema	MB	MB	MB	MB	MA
<b>PARENTERAL</b>					
I.V.	MB	MB	MB	MB	BO
I.M.	BO	BO	MB	MB	BO
S.C.	--	MB	MB	MB	BO
<b>NASAL</b>					
Spray	BO	BO	MB	MB	MB
<b>PULMONAR</b>					
Nebulizador	BO	MB	PR	MB	BO
Inalante dosif	BO	MB	PR	MB	MB
Inalante pó seco	IN	BO	MB	PR	PR

# Aplicação Formas Farmacêuticas em Pediatria

## Reflexões EMA 2005

**IN** = Inaceitável  
**MA** = Mal aceita  
**BO** = Boa  
**MB** = Muito boa  
**PR** = Preferida

# Embalagens e Dispositivos

## Add Oral



Comprimidos



Comprimidos mastigáveis



Solução oral  
Suspensão oral

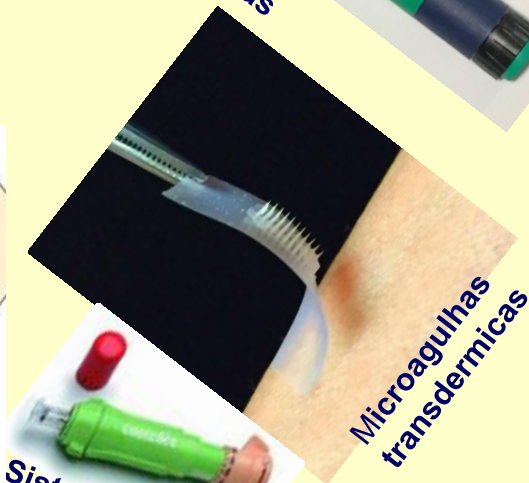


Seringa Add Oral

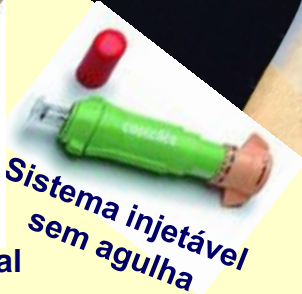
## Add Parenteral



Canetas  
microagulhas



Microagulhas  
transdermicas



Sistema injetável  
sem agulha

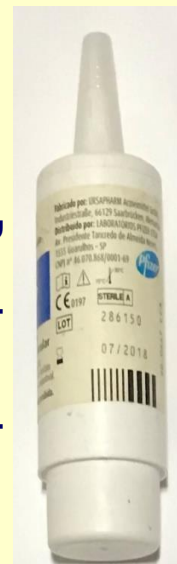
## Add Nasal Add pulmonar Add Ocular



Sistema  
nasal



Inalador  
dose calibrada



Dosador ocular



Dosador nasal



Inalador  
com extensor





# ACADEMIA DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DO BRASIL

## Academia Nacional de Farmácia



### ***Anselmo Gomes de Oliveira***

**Membro da ACFB cadeira número 3  
Prof. Titular, Tecnologia Farmacêutica  
Depto Fármacos e Medicamentos  
Faculdade de Ciências Farmaceuticas  
Unesp – Araraquara, Sp**

**[anselmo.gomes@unesp.br](mailto:anselmo.gomes@unesp.br)**

**[anselmo@cff.org.br](mailto:anselmo@cff.org.br)**

**Tel. +55 16 3461 5686 - +55 16 99963 1984**

**<http://www.fcfar.unesp.br>**