



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

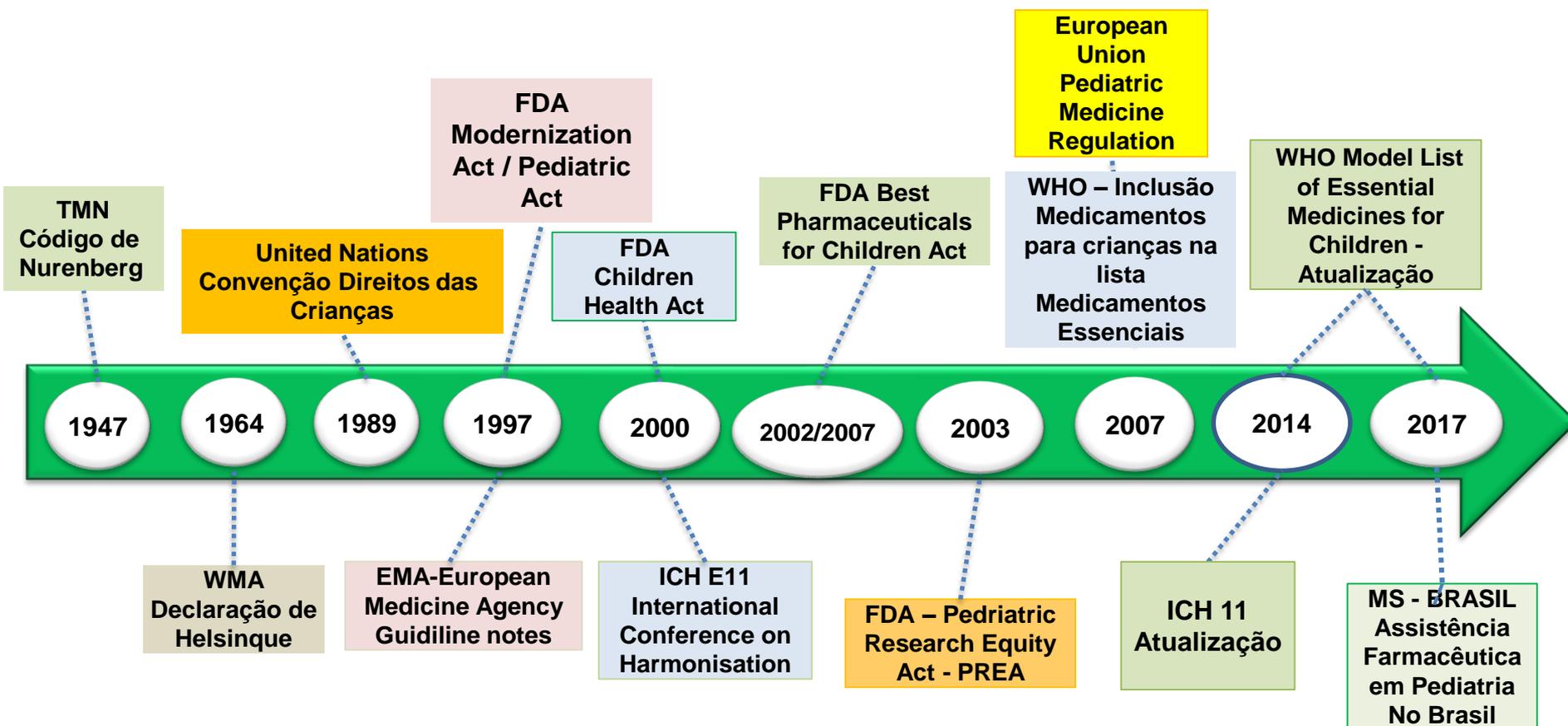
Desenvolvimento Tecnológico de Medicamentos Pediátricos

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

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

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**



CRF SP
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

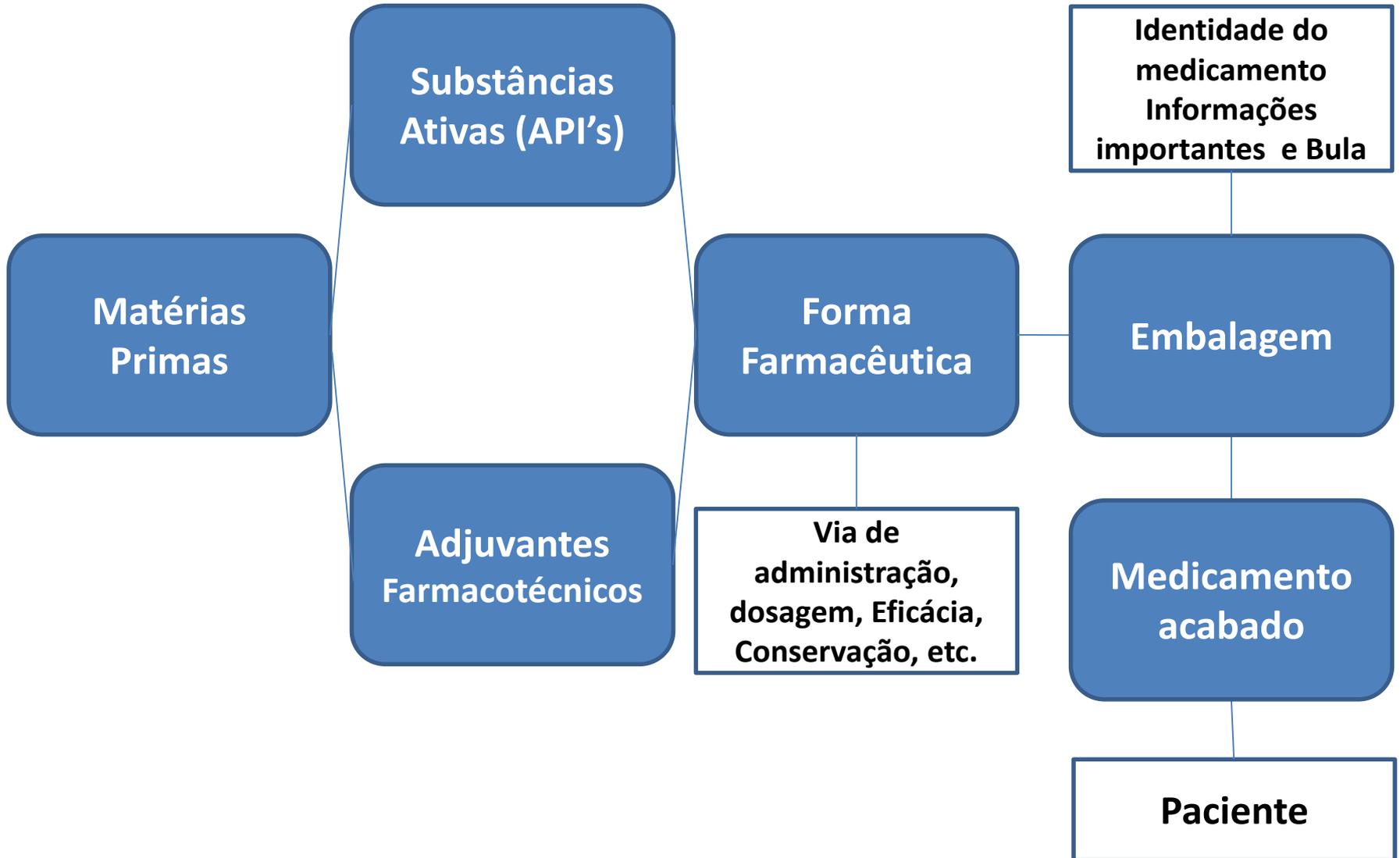
A Relevância do Desenvolvimento Tecnológico de Medicamentos Pediátricos

- ✓ 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[®] 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

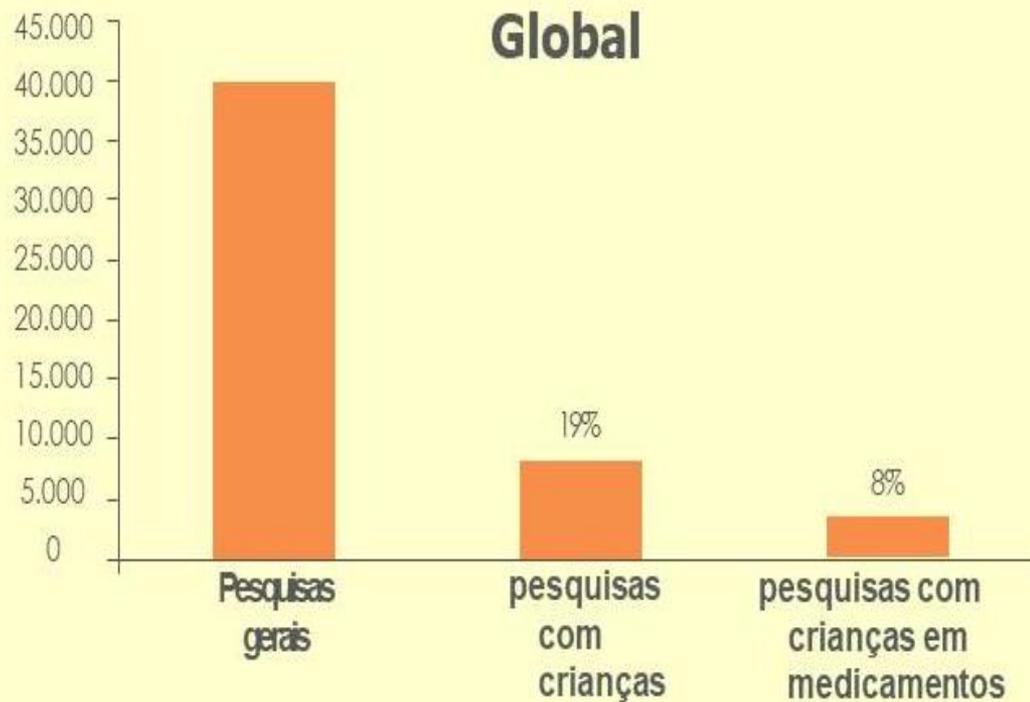
A situação atual

- 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

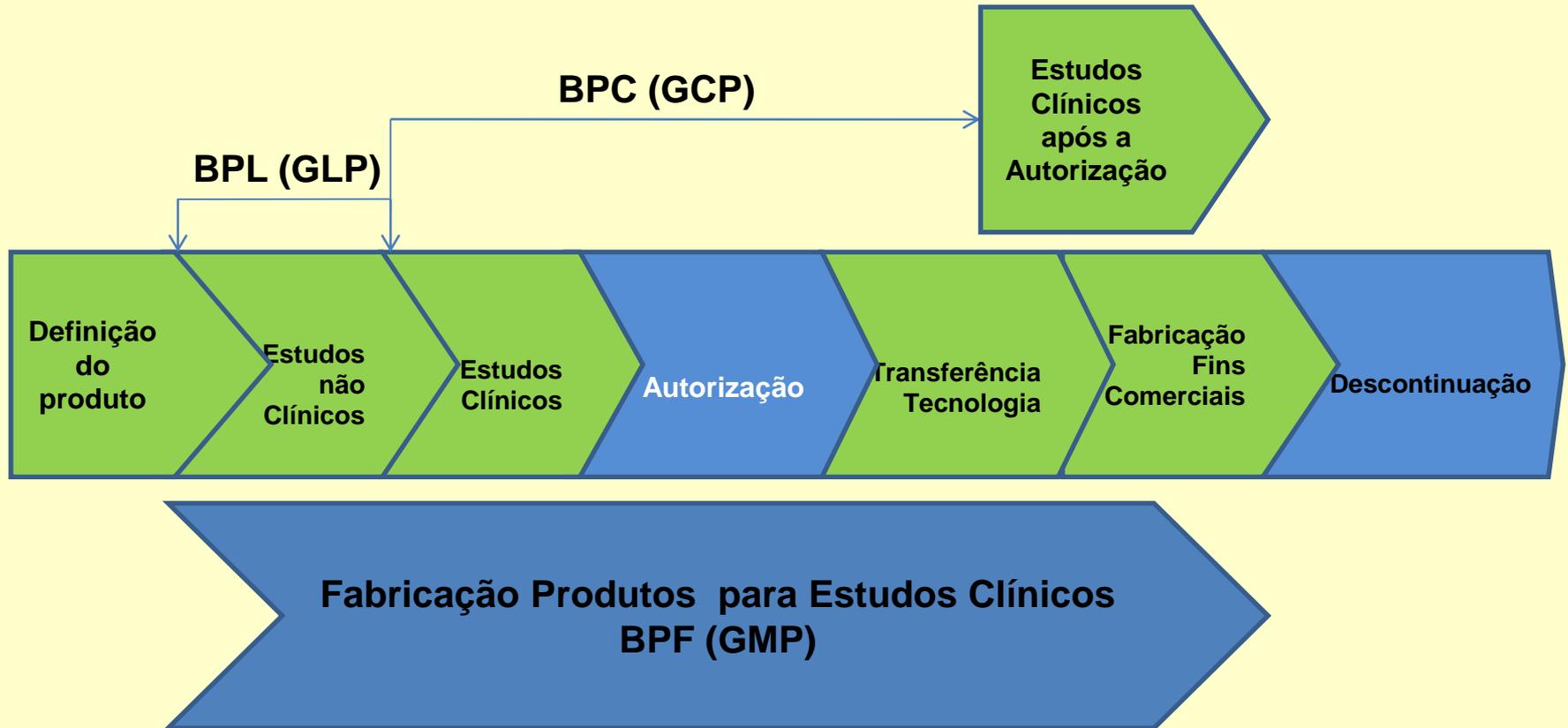
Pesquisas com crianças



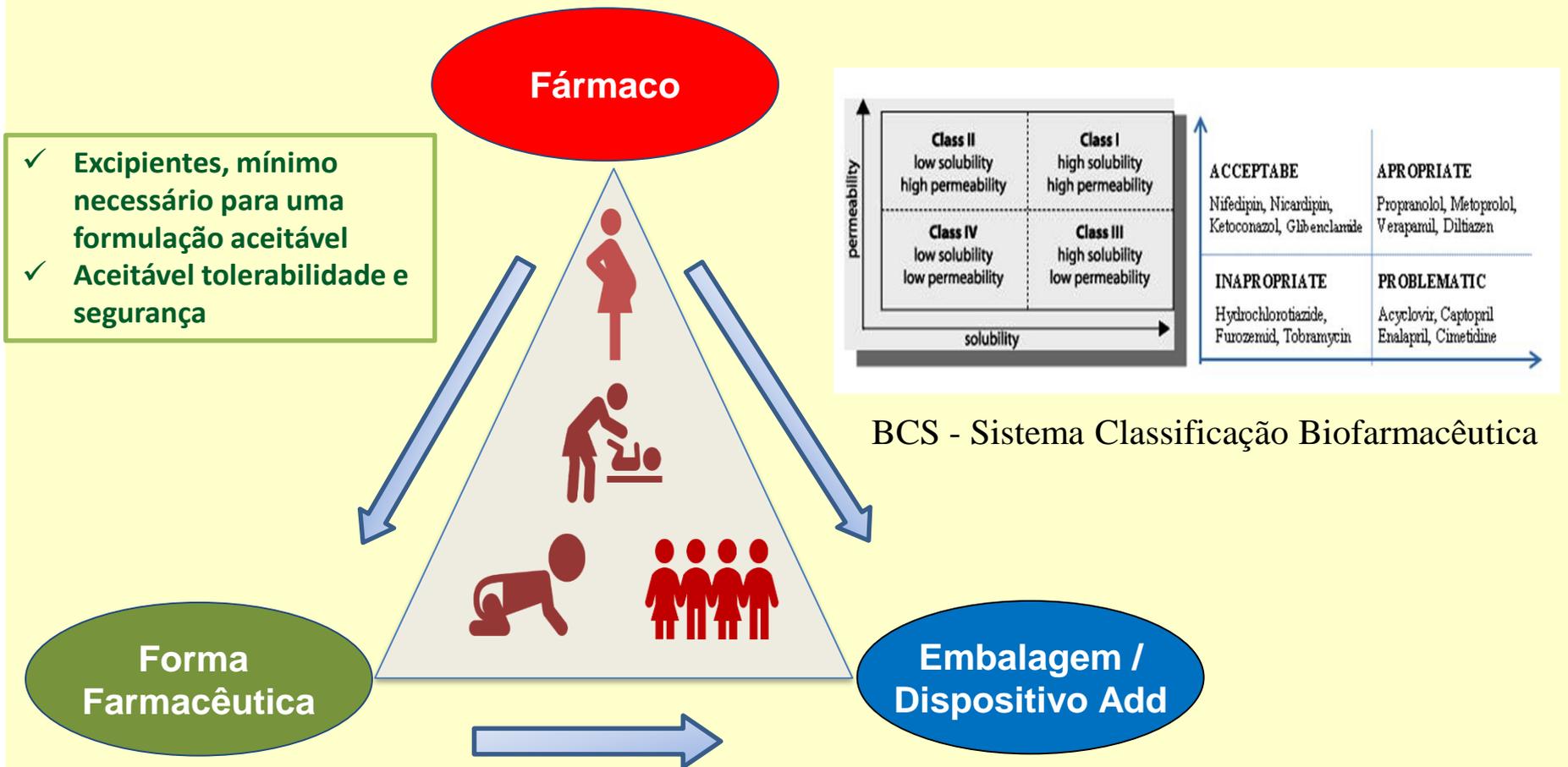
Fonte: Clinical trials.gov

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://ipeamericas.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
<i>Preterm and term neonates, infants < 6 months of age</i>		
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
<i>Hypersensitive patients</i>		
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
ORAL					
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
RETAL					
Supositório	PR	PR	MB	BO	MA
Enema	MB	MB	MB	MB	MA
PARENTERAL					
I.V.	MB	MB	MB	MB	BO
I.M.	BO	BO	MB	MB	BO
S.C.	--	MB	MB	MB	BO
NASAL					
Spray	BO	BO	MB	MB	MB
PULMONAR					
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

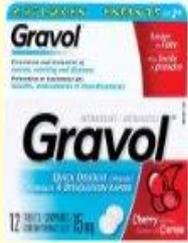
IN = Inaceitável
MA = Mal aceita
BO = Boa
MB = Muito boa
PR = Preferida

Embalagens e Dispositivos

Add Oral



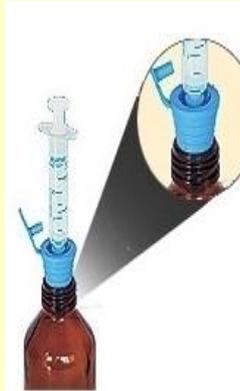
Comprimidos



Comprimidos mastigáveis



Solução oral
Suspensão oral

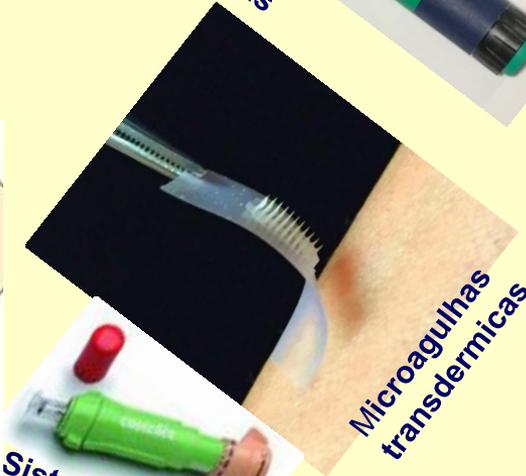


Seringa Add Oral

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

anselmo@cff.org.br

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

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