

Desenvolvimento de uma forma farmacêutica líquida de cloridrato de valganciclovir e seu estudo de estabilidade

Development of a liquid dosage form of valganciclovir hydrochloride to pediatric and its stability study

Ederson Laurindo Holanda de Sousa^{1*}; Maria Aparecida Alexandre Josino¹; Aline de Assis Sousa¹; Said Gonçalves da Cruz¹.

¹Universidade Federal do Ceará, Departamento de Farmácia, Laboratório de Farmacotécnica, Fortaleza, Ceará, Brasil.

* Autor correspondente:

Endereço: Universidade Federal do Ceará, Departamento de Farmácia, Laboratório de Farmacotécnica, Fortaleza, Ceará, Brasil.

E-mail: ederson.laurindo@hotmail.com

RESUMO

Medicamento é um produto farmacêutico com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. O extenso uso de medicamentos *Off-label* e *Unlicensed* na pediatria deve-se aos poucos estudos clínicos nestes pacientes por questões éticas e biológicas. Cloridrato de valganciclovir é um éster L-valina de ganciclovir usado para infecção por citomegalovírus na pediatria, inibindo a polimerase do DNA viral. O objetivo foi o de transformar comprimidos de valganciclovir 450 mg em suspensão de uso pediátrico, avaliando sua viabilidade técnica e econômica. Avaliou-se a manipulação de suspensões do ativo a 50 mg/mL nos veículos água e no GUTE; o comportamento reológico; a velocidade de sedimentação; o pH; a densidade e o teor do ativo durante 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 as suspensões em água e em GUTE foram possíveis e práticas; estáveis por 160 dias; a baixos custos e que o GUTE demonstrou ser o melhor veículo por agregar maiores vantagens técnicas.

Palavras-chave: pediatria; *off-label/unlicensed*; valganciclovir; suspensões; veículos farmacêuticos.

ABSTRACT

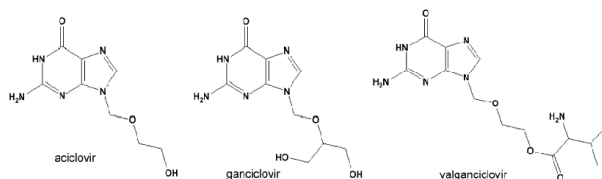
Drugs is a pharmacist product with prophylactic, curative, palliative or diagnostic purposes. The extensive use of drugs off-label and Unlicensed in pediatrics is due to the few clinical studies in these patients for ethical and biological issues. Valganciclovir hydrochloride is an L-valine ester of ganciclovir used against infection with cytomegalovirus in pediatrics, inhibiting viral DNA polymerase. The aim was to transform tablets valganciclovir 450 mg, in suspensions for pediatric use, assessing their technical and economic feasibility. We evaluated the handling of suspensions of active to 50 mg / mL in water vehicles and GUTE; the rheological behavior; the sedimentation rate; the pH; the density and the content of active for 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 found that suspensions in water and GUTE were possible and practical; stable for 160 days; at low cost and that GUTE proved to be the best vehicle for adding more technical advantages.

Keywords: pediatrics; *off-label/unlicensed*; valganciclovir; suspensions; pharmaceuticals vehicles.

INTRODUÇÃO

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). A fórmula estrutural do VGC está representada na figura 1.

Figura 1 – Estrutura química dos fármacos correlacionados: aciclovir, ganciclovir e 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 deoxiguanosinatrifosfatoendógeno (dGTP), é eficaz *in vitro* contra o vírus da Herpes, 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).

Medicamento é um produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico (BRASIL, 1973). A carência de medicamentos voltados para a população pediátrica é um problema conhecido há muito tempo e ainda a ser enfrentado pela sociedade. Tendo em vista que 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).

Outros empecilhos dos estudos de medicamentos em crianças são as regras rígidas dos estudos nessa população (BRASIL, 2012) e as diferenças fisiológicas peculiares desta; 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).

Um dos motivos para o uso extensivo de medicamentos *Off-label/Unlicensed* na pediatria pode ser justificado pela escassez de estudo de medicamentos nesta população. Os 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 vias de administração e até mesmo quando é contraindicado. Os medicamentos *Unlicensed* são aqueles registrados, mas que sofreram algumas modificações, como por exemplo: administração em outra forma farmacêutica que não a produzida pelo fabricante; drogas que são licenciadas, mas fabricadas sob uma licença especial; o uso de produtos químicos como drogas; drogas importadas e medicamentos com registros provisórios (TURNER et al., 1998).

O uso terapêutico dos *Off-label/Unlicensed*, está associada, significativamente, com o risco de reação adversa ao medicamento - RAM (p <0,001). Dada a incidência de RAM que variou de 0,75% a 11,10% em ambulatório, de 0,6 a 4,3% como causa de internação hospitalar e de 4,4% a 18,1% entre crianças hospitalizadas (SANTOS; COELHO, 2004). Para o uso seguro, eficaz e com qualidade há necessidade de estudos de formulação e estabilidade das formas farmacêuticas líquidas direcionadas às crianças (soluções orais, xaropes e suspensões); desta forma, garantindo uma boa estabilidade, compatibilidade e doses corretas do fármaco (HENKIN; GRIENER; EICK, 2003).

Em formulações líquidas, os estudos dos veículos para a preparação do medicamento somam-se para a melhoria da eficácia e estabilidade do produto. No presente estudo utilizamos o GUTE (MAGALHÃES, 2012; JOSINO, 2013), um veículo à base de goma xantana em processo de patente pelo laboratório de Farmacotécnica da Universidade Federal do Ceará (UFC); cujo 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 a pacientes pediátricos.

Tendo em vista que há no mercado norte-americano uma formulação farmacêutica de VGC

50 mg/ml (United States Food and Drug Administration, 2012), mas no Brasil só existe a comercialização de comprimidos de 450 mg, o trabalho teve como objetivo desenvolver uma forma farmacêutica e o estudo de sua estabilidade; uma suspensão de VGC a 50 mg/mL em água e em GUTE, partindo de comprimidos de Cloridrato de Valganciclovir 450 mg.

MATERIAL E MÉTODOS

Para analisar o produto, foi necessário desenvolver um método analítico de análise; forçar a degradação do ativo em meio ácido, básico e oxidante para avaliar a degradação do mesmo; observar os aspectos físico-químicos como: pH, perfil cromatográfico, teor de princípio ativo, comportamento reológico, velocidade de sedimentação. Posteriormente, compilaram-se os dados para estimar o prazo de validade da formulação. Os comprimidos e as formulações passaram pelas seguintes análises:

Peso médios dos comprimidos

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.

Formulações de cloridrato de valganciclovir 50 mg/mL

As suspensões de VGC 50 mg/mL foram preparadas pela trituração de comprimidos em um moinho horizontal a 18000 rpm em uma malha de 500 μ m, e pela dispersão em água e em GUTE com a ajuda de um cálice de 500 mL e um agitador mecânico para a agitação constante. O procedimento foi 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.

Varredura exploratória de absorção do VGC em espectrofotometria de Ultravioleta

O espectro de varredura do cloridrato de valganciclovir foi obtido pela leitura das absorvâncias no espectrofotômetro Thermo Spectronic Genesys 10uv nos comprimentos de ondas 200 a 400 nm. Foram avaliados os espectros de VGC em suspensões em água e em GUTE; bem como a varredura do GUTE e da solução de conservantes como possíveis

interferentes na absorvância do ativo. Um comprimido de VGC 450 mg foi triturado, diluído em 250 mL e submetido à desagregação das partículas por ultrassom por 15 min. Uma alíquota de 1 mL desta suspensão filtrada em minidiscos de 0,45 μ m de porosidade, foi diluída para 10 mL e levados para a leitura (DASSARI, 2010; AWEN, 2011).

Perfil cromatográfico do VGC por cromatografia em camada delgada (CCD)

Para a identificação do ativo por CCD, houve uma etapa de preparo da análise com a ativação da placa de gel de sílica gel em suporte de alumínio (Dimensões 5 x 10 cm; sílica com 0,2 mm de espessura, com indicador fluorescente UV₂₅₄; marca ALUGRAM ®); a qual passou 5 minutos em estufa a 120 °C, lavada (eluída) com a própria fase móvel e depois adicionada para evaporar os solventes. Um comprimido foi triturado em gral e pistilo e solubilizado em 250 mL de água em um balão volumétrico. Após submeter à solução ao ultrassom por 15 min, as amostras de VGC foram colocadas em *spots* numa altura aproximada de 1 cm acima da borda inferior da placa. O solvente de eluição foi uma mistura de clorofórmio:metanol:hidróxido de amônio (6,5:3,2:0,3). Depois da placa ser eluída e seca, os sinais foram observadas sob luz UV em 254nm (VIJAVA et al., 2011).

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 (sol. aq. HCl - 1,0M), básico (sol. aq. NaOH - 1,0M) e oxidante (sol. aq. H₂O₂- 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 desagregado por ultrassom por 15 min. Alíquotas de 20 mL desta solução foram misturadas, em Erlenmeyer, com 20 mL de água, ácido, base e oxidante; deixadas em banho-maria a 50°C por um período de 2 horas (BRASIL, 2013).

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 (AULTON, 2005).

Determinação do potencial hidrogeniônico (pH) das formulações

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

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 fuso no líquido que está sendo testado. 100 mL das amostras foram analisadas no recipiente coletor do aparelho, previamente degaseificada, submetidas às velocidades 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.

Densidade relativa das formulações

A densidade relativa foi determinada através do Picnômetro. Pesou-se o picnômetro vazio e depois pesou com a amostra; a diferença de pesos sobre o volume constante da vidraria informou a densidade relativa da amostra em relação a água (BRASIL, 2010).

Teor de princípio ativo

O doseamento foi realizado por espectrofotometria no UV, cujo comprimento de onda foi determinado a partir do sinal de maior intensidade de absorbância do VGC conforme o tópico 2.3, descrito anteriormente. O tratamento da amostra consistiu 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 agitação da solução por ultrassom por 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 da marca Thermo Spectronic Genesys 10uv. A água foi usada como branco e

foi feita uma curva analítica nos mesmos moldes do doseamento, usando as concentrações de 0,2 a 1,4 µg/mL.

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, para calcular as médias, desvios padrões e confeccionar os gráficos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Observou-se que os valores do peso médio dos comprimidos 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, tabela 1. Esta pequena variabilidade é explicada pelo fato dos comprimidos serem produzidos em larga escala, com procedimentos bem validados por uma empresa que cumpre as Boas Práticas de Fabricação.

Tabela 1 - Peso Médio dos comprimidos de cloridrato de valganciclovir 450 mg (VALCYTE® 450 mg – ROCHE)

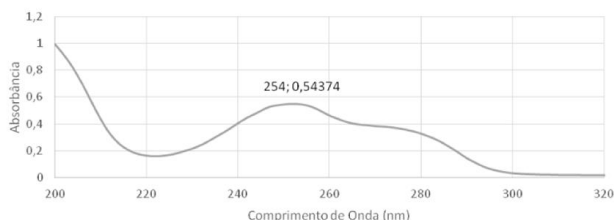
VALCYTE 450 mg; LOTE: N0035B01	
Média (g)	0,6702
Desvio Padrão (g)	0,0047
DP Relativo (%)	0,7103
Amplitude (g)	0,6597 – 0,6778

Foram necessárias 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 absorbância fosse obtida ao redor de 0,500 no espectrofotômetro. Desta forma, pode-se observar o espectro de absorção

no UV, em modo varredura, do cloridrato de valganciclovir em água, figura 1. O sinal de maior intensidade foi o de comprimento onda de 254 nm; o que coincide com a literatura. (HENKIN; GRIENER; EICK, 2003).

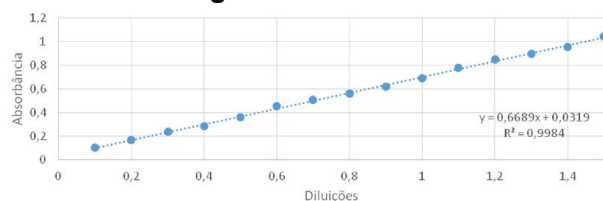
A curva de calibração foi realizada através da extração cuidadosa do ativo nos comprimidos, tendo em vista a dificuldade de encontrar o ativo puro e isolado pelo fato de ser importado e muito caro. Observando o figura 2, pode-se afirmar que o método possui um ótimo coeficiente de correlação (R^2) = 0,9984, demonstrando ser um método linear onde há uma relação direta e proporcional entre a concentração e a absorbância do ativo.

Figura 1 - Espectro de varredura do cloridrato de valganciclovir em espectrofotômetro de 200 a 400 nm



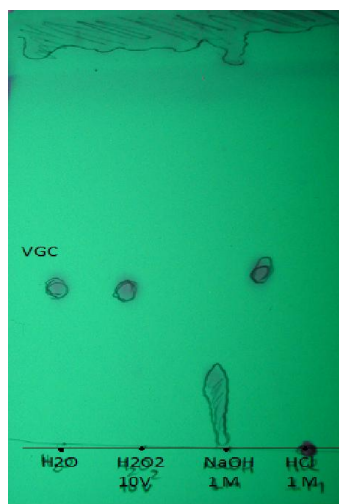
Um R^2 melhor que o de Henkin; Griener; Eick (2003) que encontraram um R^2 de 0,997 pela curva em concentrações de 0,5 a 15 $\mu\text{g/mL}$, extraído também de comprimidos de VGC e analisados por cromatografia de alta eficiência (CLAE).

Figura 2 - Curva analítica obtida para o cloridrato de valganciclovir



O perfil cromatográfico do cloridrato de valganciclovir gerou um Fator de Relação (Rf) por volta de 0,59; um ótimo Rf para uma boa separação e diferenciação da substância e de valor coincidente aos estudos de Vijava et al. (2011). Seguindo do perfil cromatográfico, foi realizado o estudo qualitativo da degradação da substância em meio oxidante, básico e ácido em temperatura elevada. Os resultados podem ser visualizados na figura 3.

Figura 3 – Análise dos produtos de degradação do cloridrato de valganciclovir por CCD



Visualização em câmara de UV 254 nm dos produtos de degradação do VGC - H_2O : sol. de VGC em água; H_2O_2 10 V: degradação com sol. de H_2O_2 ; NaOH: degradação com sol. de NaOH 1 M; HCl: degradação com sol. HCl 1M (vide experimental)

Como resultado, a substância é estável em água e em meio oxidante pelo peróxido de oxigênio, mesmo em altas temperaturas; pois não foram visualizadas outra mancha nas amostras a não ser a do VGC. Desta forma, foi demonstrado que o ativo é termoestável e que sua formulação não exige um controle maior quanto à temperatura de armazenagem.

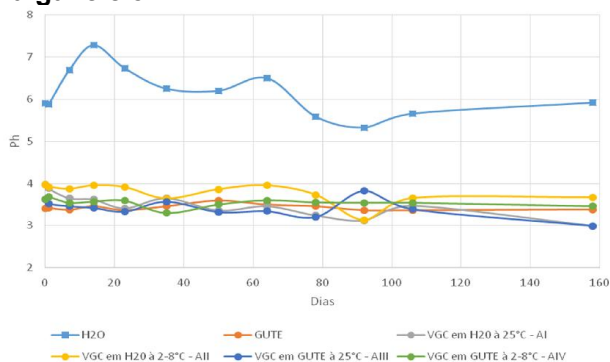
Em meio alcalino, o cloridrato de valganciclovir é extensamente degradado, como demonstrado na figura 4. A degradação pode ser justificada pela facilidade da hidrólise alcalina dos ésteres; pois como já informado, o VGC é um éster L-valina do ganciclovir. A degradação pode ser explicada por um ataque 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 substâncias de caráter mais 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. Essas observações já foram descritas por Henkin; Griener&Eick (2003), os quais concluíram por análises por cromatografia em fase líquida de alta eficiência (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 foram visualizadas duas manchas; um correspondente ao VGC, e a outra, na base do local de aplicação, pode ser referente ao cloreto de valganciclovir. 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 ($\text{pH} \pm 6,0$), como demonstrado na figura 4.

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. 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. Enquanto que Anaizi; Dentinger; Swenson (2002) obtiveram uma suspensão de VGC em xarope de chocolate, com média de pH 3.2.

Figura 4 - Variação do pH nas formulações de Valganciclovir



Cabe ressaltar 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 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.

A velocidade de sedimentação é explicitada na tabela 2.

Tabela 2 - Volume de sedimentação das formulações de valganciclovir em água e em GUTE

Volume de Sedimentado

Tempo = 1 h	VGC + Água	VGC + GUTE
	Sem sedimentos	Sem sedimentos
24 h	± 4 mL	± 2 mL
48 h	± 4 mL	± 3 mL
72 h	± 4 mL	± 3 mL
7 dias	± 4 mL	± 5 mL
14 dias	± 4 mL	± 5 mL

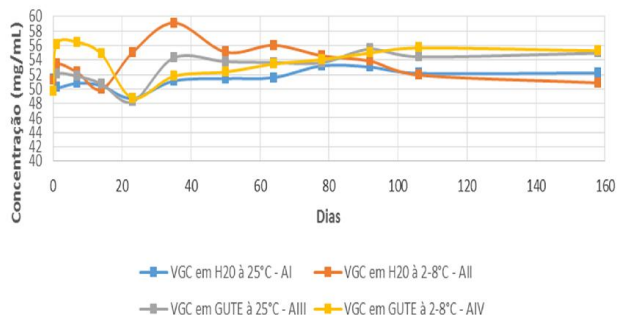
A água não representa um bom veículo para a suspensão de VGC, pois há uma rápida e completa sedimentação do conteúdo em poucas horas. Além disso, não permite uma homogeneidade à formulação e com risco de erros de dosagem por conta da incorreta redispersão do medicamento pelo paciente. Já o GUTE, apresenta-se 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, 7 dias, para que haja tal processo.

O comportamento reológico do GUTE revela características 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. A vantagem deste veículo é a de permitir uma maior estabilidade da suspensão; pois quando em repouso, a viscosidade do meio é alta e com menor velocidade de sedimentação, mas quando o mesmo é agitado a sua viscosidade diminui facilitando a rápida dispersão e a homogeneidade da suspensão e 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. As formulações em GUTE demonstraram ser mais viscosas do que em água com menos formação de sedimentos.

As densidades relativas das formulações apresentaram perfis constantes. As formulações com o GUTE possuíram densidade maiores do que as com água e do que o próprio veículo puro, fato justificado pelo aumento da massa das referidas formulações. Indiretamente, pode-se 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.

A figura 5 apresenta o perfil de concentração do ativo durante o estudo. Apesar de algumas variações, devido ao desenvolvimento do método, observa-se pouca tendência a degradação do fármaco durante 160 dias. Mesmo não sendo possível estabelecer um prazo de validade matemático, pode-se inferir que as formulações possuem estabilidade física e química durante tal período.

Figura 5 - Teores do cloridrato de valganciclovir nas suspensões



Enquanto obtivemos 160 dias de estabilidade nas nossas suspensões, Henkin; Griener; Eick (2003) obtiveram estabilidade por 45 dias quando armazenados em geladeira (4°C); trabalhando com suspensões de VGC em veículos semelhantes ao GUTE, o Ora-Plus e Ora-Sweet. 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.

CONCLUSÃO

Conclui-se que o desenvolvimento de suspensões de cloridrato de valganciclovir 50mg/mL a partir de comprimidos de 450 mg (VALCYTE®, 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 no veículo GUTE, o qual é o meio suspensor que mais apresentou vantagens técnicas, 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 ± 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 que o mesmo é utilizado, de forma extemporânea, nas enfermarias e ambulatórios.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos em especial a equipe de farmacêuticos do Hospital Universitário Walter

Cantídio pelo fornecimento dos comprimidos de valganciclovir.

REFERÊNCIAS

ANAIZI, N.H.; DENTINGER, P.J.; SWENSON, C.F. Stability of valganciclovir in an extemporaneously compounded oral liquid. **Am J Health-SystPharm.** v. 59, n. 1, 2002.

AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas.** 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

AWEN, B.Z.; DASSARI, V.; CHANDU, B.R.; KHAGGA, M. New simple UV spectrophotometric method for the estimation of valganciclovir in bulk and its formulation. **International Journal of Pharmaceutical Studies and Research.** v. 2, n. 1, 2011.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) n.º 58, de 20 de dezembro de 2013. Estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil,** Poder Executivo, Brasília, DF, 23 dez. 2013.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Conselho Nacional De Saúde. Resolução de Conselho (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.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. 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.

BRASIL. **FARMACOPÉIA BRASILEIRA.** 5. ed. Brasília: ANVISA, 2010.

DASSARI, V.; CHANDU, B.R.; KHAGGA, M.; GINDI, S. New simple UV spectrophotometric method for the estimation of valganciclovir in bulk and its formulation. **An International Journal of Advances In Pharmaceutical Sciences.** v. 1, n. 2, 2010.

- 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, 2003.
- JOSINO, M.A.A. **Desenvolvimento de formas farmacêuticas líquidas à base de furosemida.** Monografia (Graduação em Farmácia), Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal de Ceará. Fortaleza, 2013.
- 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, 2003.
- MAGALHÃES, G.A.P. **Formulação de suspensão pediátrica a partir de comprimidos de carvedilol.** Monografia (Graduação em Farmácia), Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, 2012.
- 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, 2009.
- SANTOS, D.B.; COELHO, H.L.L. Reações adversas a medicamentos em pediatria: uma revisão sistemática de estudos prospectivo. **Rev. Bras. SaúdeMatern. Infant.**, Recife, v. 4, n. 4, 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, 2001.
- TURNER, S.; LONGWORTH, A.; NUNN, A. J.; CHOONARA, I. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. **BMJ**, v. 316, 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.
- 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, 2011.