

AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÕES LÍQUIDAS DE CAPTOPRIL PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS

Data de aceite: 01/08/2023

Wilian Adrian Kruger

Universidade Estadual do Centro-Oeste
(UNICENTRO), Curso de Farmácia,
Guarapuava - PR
<http://lattes.cnpq.br/5137049527876710>

Anna Flávia da Fonseca Charallo

Universidade Estadual do Centro-Oeste
(UNICENTRO), Curso de Farmácia,
Guarapuava - PR
<http://lattes.cnpq.br/8396788401543080>

Lais Tainara Haagsma Wesselovicz

Universidade Estadual do Centro-Oeste
(UNICENTRO), Curso de Farmácia,
Guarapuava - PR
<http://lattes.cnpq.br/5583919026368908>

Luiz Gustavo Gusson de Camargo

Universidade Estadual do Centro-Oeste
(UNICENTRO), Programa de Pós-
Graduação em Ciências Farmacêuticas,
Guarapuava - PR
<https://orcid.org/0000-0002-1770-4026>

Marcel Henrique Marcondes Sari

Universidade Estadual do Centro-Oeste
(UNICENTRO)
Departamento de Farmácia
Guarapuava – PR
<http://orcid.org/0000-0002-9913-9306>

Jéssica Brandão Reolon

Universidade Estadual do Centro-Oeste
(UNICENTRO)
Departamento de Farmácia
Guarapuava - PR
<https://orcid.org/0000-0001-7388-8256>

Juliana Sartori Bonini

Universidade Estadual do Centro-
Oeste (UNICENTRO), Departamento de
Farmácia, Programa de Pós-Graduação
em Ciências Farmacêutica
Guarapuava - PR
<https://orcid.org/0000-0001-5144-2253>

Luana Mota Ferreira

Universidade Federal do Paraná,
Departamento de Farmácia. Curitiba – PR
<https://orcid.org/0000-0001-9951-587X>

RESUMO: O captopril é um fármaco inibidor da enzima conversora de angiotensina amplamente utilizado no tratamento de doenças cardiovasculares em pacientes adultos e pediátricos. Apesar da sua utilização na pediatria, não há formulações farmacêuticas destinadas exclusivamente a estes pacientes, fato que evidencia a importância de estudos que visem a obtenção de formulações para a pediatria,

como soluções e suspensões. Em vista disso, este estudo visou realizar um levantamento bibliográfico de estudos abordando o desenvolvimento de formulações farmacêuticas líquidas contendo captopril destinadas ao uso pediátrico. Para tanto, este estudo constituiu-se de uma revisão integrativa da literatura, utilizando as bases de dados Virtual Health Library (BVS), Scientific Eletrônica Library Online (SCIELO) e Pubmed, delimitando o período de 2018 a maio de 2023. De acordo com as buscas, foram encontrados 27 artigos, dos quais apenas 3 atenderam aos critérios de inclusão e exclusão, o que ressalta a necessidade de mais estudos sobre o tema. Dentre as preparações líquidas contendo captopril obtidas a partir dos estudos encontram-se soluções convencionais e suspensões de nanopartículas. Os estudos demonstram a importância do desenvolvimento destas formulações para o público pediátrico, visto que estas podem permitir a personalização da dose de acordo com a idade e condições fisiopatológicas do paciente. Além disso, necessidades importantes a serem consideradas no preparo de formulações líquidas pediátricas, como palatabilidade, estabilidade físico-química e a adequação dos excipientes farmacêuticos para pacientes pediátricos foram ressaltadas. Assim, a partir desta revisão demonstrou-se que, mesmo havendo estudos que explorem a veiculação do captopril em formulações líquidas para fins pediátricos, estes estudos ainda são escassos e merecem mais atenção da comunidade científica. Estas pesquisas são fundamentais para atender às necessidades clínicas de neonatos e crianças, viabilizando a segurança, eficácia e adesão ao tratamento em pacientes pediátricos.

PALAVRAS-CHAVE: Captopril, formulação líquida, criança.

EVALUATION OF THE DEVELOPMENT OF CAPTOPRIL LIQUID FORMULATIONS FOR PEDIATRIC PATIENTS

ABSTRACT: Captopril is an angiotensin-converting enzyme inhibitor widely used to treat cardiovascular diseases in adult and pediatric patients. Despite its use in pediatrics, no pharmaceutical formulations are intended exclusively for these patients, highlighting the importance of studies to obtain formulations for pediatrics, such as solutions and suspensions. Given this, this study aimed to conduct a bibliographic survey of studies addressing the development of liquid pharmaceutical formulations containing captopril intended for pediatric use. Therefore, this study consisted of an integrative literature review using the Virtual Health Library (BVS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), and Pubmed databases, delimiting 2018 to May 2023. The searchers found 27 articles, of which only 3 met the inclusion and exclusion criteria, highlighting the need for further studies. Among the liquid preparations containing captopril obtained from the studies, there are conventional solutions and suspensions of nanoparticles. The studies demonstrate the importance of developing these formulations for the pediatric public, as they may allow the customization of the dose according to the patient's age and pathophysiological conditions. In addition, important needs to be considered in preparing pediatric liquid formulations, such as palatability, physical-chemical stability, and the suitability of pharmaceutical excipients for pediatric patients, were highlighted. Thus, this review demonstrated that even though studies are exploring using captopril in liquid formulations for pediatric purposes, these studies are still scarce and deserve more attention from the scientific community. These studies are essential to meet the clinical needs of neonates and children, enabling safety, efficacy, and adherence to treatment in pediatric patients.

KEYWORDS: Captopril, liquid formulations, children.

1 | INTRODUÇÃO

A ausência de formas de dosagem apropriadas para neonatologia e pediatria é uma preocupação global que recebe atenção em apenas alguns países e regiões desenvolvidas, além de ser abordada internacionalmente por organizações como as iniciativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) (COELHO et al., 2013). A disponibilidade limitada de formulações medicamentosas específicas para crianças reflete a predominância do desenvolvimento de medicamentos voltados para adultos. Portanto, isso resulta na necessidade de extrapolar os dados de dosagem segura para uso pediátrico (GOES et al., 2019).

No entanto, é importante destacar que as crianças apresentam diferenças significativas em termos de farmacocinética e farmacodinâmica em relação aos adultos, o que aumenta o risco terapêutico associado ao uso de medicamentos em crianças. Além disso, estas condições fisiopatológicas e anatômicas variam de acordo com a idade da criança (GOES et al., 2019). Neste sentido, diversas pesquisas científicas mostraram que formulações líquidas, como soluções e suspensões, são amplamente utilizadas devido à escassez de formas farmacêuticas adequadas para uso oral em neonatos e crianças, incluindo para fármacos destinados ao tratamento de doenças cardiovasculares (TAN et al., 2021; GREENHALGH et al., 2023).

O captopril, é um fármaco da classe dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), amplamente utilizado para tratar a hipertensão e a insuficiência cardíaca em pacientes adultos e pediátricos, o qual pode ser administrado por via oral em ambos os casos, sendo disponibilizado comercialmente no mercado brasileiro na forma de comprimidos em três diferentes dosagens (12,5 mg, 25 mg e 50 mg) (DYSARZ et al., 2022). Dessa forma, considerando a ausência de formulações destinadas ao uso pediátrico para este fármaco, o tratamento anti-hipertensivo com captopril em crianças é iniciado com base nas dosagens estabelecidas para adultos, sendo necessário a conversão dos comprimidos em formulações orais aquosas, ou a preparação de soluções e suspensões pediátricas a partir do fármaco isolado (GOES et al., 2019).

As formulações líquidas de captopril para crianças são importantes porque permitem a preparação de doses personalizadas e precisas do medicamento, ajustadas de acordo com a faixa etária, peso e condição médica de cada criança. Além disso, essas formulações podem melhorar a palatabilidade do captopril, tornando-o mais aceitável para as crianças, o que facilita a adesão ao tratamento. Assim, considerando a ausência de formulações comerciais específicas para neonatos, recém-nascidos e crianças, as preparações líquidas podem garantir o acesso ao captopril e seu uso adequado (DIEZ et al., 2019).

Apesar disso, o preparo destas formulações torna-se susceptível a problemas como erros de cálculo e de dosagem, erros de formulação e contaminação microbiana (SILVA et al., 2020). Ainda, é necessário atentar-se aos excipientes selecionados para o preparo destas formulações, visto que muitos excipientes comumente empregados para o público adulto não são recomendados para uso na pediatria (ROUAZ et al., 2021). Outro fato importante a ser considerado é a possibilidade de interações com embalagens ou sondas, fórmulas de substituição do leite, além de potenciais interações medicamentosas (GREENHALGH et al., 2023). Dessa forma, é fundamental que essas formulações sejam preparadas por profissionais de saúde qualificados, seguindo diretrizes e padrões adequados de preparação de medicamentos, com acompanhamento médico regular (DIEZ et al., 2019).

Portanto, a formulações líquidas de captopril para uso pediátrico são uma necessidade para garantir o acesso adequado a esse medicamento na pediatria, considerando as necessidades específicas destes pacientes. Para tanto, é importante que sejam realizados estudos que visem garantir a estabilidade, eficácia e segurança destas formulações. Com base no exposto, esse trabalho tem como objetivo realizar uma revisão integrativa acerca dos estudos sobre o desenvolvimento de formulações líquidas de captopril destinadas ao público pediátrico.

2 | METODOLOGIA

O presente estudo se trata de uma revisão integrativa, a qual permite oferecer uma visão geral e insights iniciais sobre um determinado tema. Além disso, estes estudos permitem a síntese de evidências científicas disponíveis, as quais podem contribuir com intervenções na assistência à saúde (BORDIGNON et al., 2018). Inicialmente, o estudo foi delineado quanto à identificação do tema de pesquisa, definição dos critérios de inclusão e exclusão utilizados para seleção dos artigos, e posterior leitura na íntegra e coleta de informações importantes para a construção da síntese da revisão integrativa.

O estudo foi realizado nos meses de maio e junho de 2023, nas bases de dados Biblioteca Digital de Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e PUBMED. Sendo utilizados, os seguintes descritores: “*CHILDREN, CAPTOPRIL*” e “*FORMULATION*”, empregando como operador booleano o “AND”. Foram definidos como critérios de inclusão: I) artigos originais publicados entre os anos de 2018 e 2023; e II) estudos que abordavam o tema em questão, focando no desenvolvimento de formulações líquidas contendo captopril destinadas ao público pediátrico. Foram excluídos os estudos que não atendiam aos critérios de inclusão, de opinião ou reflexão, editoriais, artigos de revisão e capítulos de livro.

Após a seleção dos artigos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão pré-definidos, foram realizadas uma leitura analítica detalhada e uma análise dos textos,

finalizando com uma análise interpretativa e a redação dos resultados obtidos. Para a análise das publicações, foram extraídos dos estudos dados como o objetivo, aspectos metodológicos e os resultados apresentados.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, foram encontrados 27 artigos na Biblioteca Digital de Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e PUBMED. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 24 artigos foram excluídos, resultando em um total de 3 artigos que foram considerados para análise crítica (FIGURA 1).

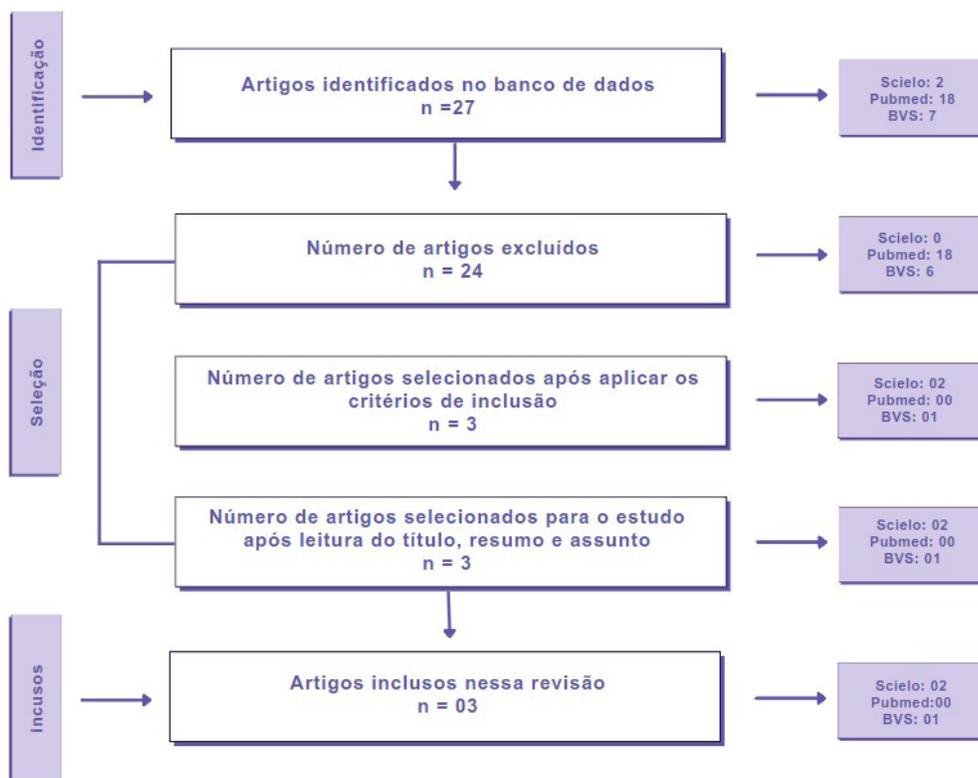


Figura 1 – Artigos identificados nas bases de dados BVS, SciELO e PUBMED, segundo critério de seleção de dados. Guarapuava-PR, Brasil, 2023.

Os três artigos incluídos para o estudo foram publicados entre os anos de 2019 e 2022, dentre os quais, dois focaram no desenvolvimento de soluções de captopril, e um estudo tratou do desenvolvimento de suspensões de nanopartículas contendo o fármaco. Tais estudos foram conduzidos visando a obtenção de uma alternativa terapêutica adequada para condições cardiovasculares em pacientes pediátricos (Tabela 1).

Autores	Objetivos	Aspectos metodológicos	Resultados
GOES <i>et al.</i> , 2019	Sugerir condições favoráveis para o desenvolvimento de uma solução estável de captopril	A compatibilidade entre o fármaco e os excipientes foi avaliada por análise de calorimetria exploratória diferencial (DSC). Diferentes formulações foram preparadas de acordo com um planejamento fatorial variando a concentração de EDTA, pureza da água e pH. As formulações resultantes foram armazenadas a 60°C e analisadas durante um período de doze dias usando HPLC.	O desenvolvimento de uma formulação estável de captopril é viável desde que EDTA e um agente tampão sejam usados em concentrações adequadas (0,08% e pH 3,85, respectivamente).
DYSARZ <i>et al.</i> , 2022	Desenvolver uma solução oral de captopril sem conservantes para uso pediátrico	Foram preparadas duas soluções aquosas, uma contendo edulcorante e outra sem este excipiente. Ambas as formulações não continham conservantes. As formulações foram avaliadas quanto ao crescimento microbiológico, estabilidade e palatabilidade em roedores e humanos.	Concluiu-se que as formulações foram estáveis por até 30 dias quanto a teor de fármaco e crescimento microbiológico, quando armazenadas à 5 °C. Os testes de palatabilidade indicaram que a presença do edulcorante contribuiu para a aceitabilidade da preparação.
GONZALEZ <i>et al.</i> ,2022	Desenvolvimento de uma suspensão de nanopartículas livre de surfactantes contendo captopril para o tratamento de hipertensão e insuficiência cardíaca em pacientes pediátricos	As nanopartículas foram preparadas pelo método de nanoprecipitação, sem o uso de surfactantes. Foram testadas diferentes proporções de celulose e quitosana como polímeros. As formulações foram avaliadas quanto eficiência de encapsulamento, tamanho de partículas, potencial zeta e morfologia. O perfil de liberação <i>in vitro</i> do captopril e a citotoxicidade frente a fibroblastos neonatais também foram investigados.	As nanopartículas de quitosana/celulose apresentaram elevada eficiência de encapsulamento, a qual foi dependente da concentração de quitosana. As nanopartículas apresentaram um perfil de liberação <i>in vitro</i> gradual ao longo de 24 horas, e foram consideradas seguras pelo ensaio de citotoxicidade.

Tabela 1 – Artigos identificados nas bases de dados BVS, Scielo e PUBMED, segundo autores, ano de publicação, objetivos, delineamento, método e resultados. Guarapuava-PR, Brasil, 2023.

A administração de medicamentos em pacientes pediátricos apresenta desafios únicos devido às diferenças fisiológicas, de desenvolvimento e de aceitação de formulações. O captopril, um fármaco utilizado no tratamento da hipertensão arterial, requer formulações específicas para uso pediátrico (DÍEZ et al., 2019; GREENHALGH et al., 2023). Nesta revisão foram discutidos de forma integrativa os dados encontrados na literatura que abordam o desenvolvimento de formulações de captopril destinadas ao público pediátrico. Os achados evidenciam a escassez de formulações destinadas à pediatria, visto que apenas 3 estudos foram encontrados.

A estabilidade é um fator crítico no desenvolvimento de formulações para uso pediátrico, uma vez que as crianças podem necessitar de tratamentos prolongados (TAN et al., 2021). Além disso, a estabilidade é fundamental para assegurar a consistência da dosagem e a segurança do medicamento, uma vez que qualquer degradação ou instabilidade pode comprometer sua eficácia terapêutica (SILVA et al., 2020). Neste sentido, as avaliações de estabilidade realizadas nos estudos mencionados são essenciais para garantir a eficácia da terapia ao longo do período de armazenamento da formulação (GOES et al., 2019; DYSARZ et al., 2022; GONZALEZ et al., 2022).

A estabilidade de formulações farmacêuticas é geralmente ajustada pelo emprego de excipientes, como conservantes e quelantes. Na elaboração de formulações farmacêuticas, é fundamental que se tenha conhecimento do perfil de segurança dos excipientes utilizados, visto que as agências reguladoras exigem essa informação para evitar o uso de excipientes potencialmente tóxicos ou inadequados para crianças, garantindo a segurança do medicamento (BALAYNEH; TADESE; MOLLA, 2020). Todos os excipientes empregados nas formulações, especialmente aquelas destinadas a produtos pediátricos, devem ser justificados em termos de necessidade e utilizados na menor quantidade necessária (ROUAZ et al., 2021; GONZALEZ et al., 2022).

No estudo de Goes e colaboradores (2019), destaca-se informações que podem ser empregadas na elaboração de formulações líquidas estáveis destinadas ao uso em crianças. Os resultados obtidos indicam a manutenção da estabilidade do captopril associando-se o EDTA, um agente quelante muito utilizado para conferir estabilidade em formulações líquidas, a um pH específico como base para a formulação. Além disso, o estudo também apresentou o tipo de água podem influenciar na estabilidade de maneira significativa.

Na pesquisa de Dysarz e colaboradores (2022), destaca-se a avaliação da estabilidade das soluções pediátricas de captopril quanto ao crescimento microbiano e teor de fármaco, sem a utilização de conservantes. A ausência de agentes conservantes em preparações pediátricas é relevante, visto que estes podem acarretar efeitos tóxicos no público infantil (BALAYNEH; TADESE; MOLLA, 2020). As formulações desenvolvidas mostraram-se estáveis quanto ao crescimento microbiano e teor de captopril por um período de 30 dias, mesmo na ausência de conservantes, desde que armazenadas a uma temperatura de 5 °C.

Por fim, no estudo de Gonzalez e colaboradores (2022), a estabilidade das formulações também foi investigada, visto que as preparações de nanopartículas foram preparadas sem agentes surfactantes, outro grupo de excipientes que podem resultar em toxicidade em crianças (BALAYNEH; TADESE; MOLLA, 2020). Os achados evidenciaram que, ao ajustar-se a proporção dos materiais poliméricos, foram obtidas formulações estáveis quanto à tamanho de partículas e índice de polidispersão, mesmo sem o emprego de surfactantes. A estabilidade obtida foi relacionada com o potencial zeta elevado em

módulo, o qual pode ter favorecido a maior estabilidade das preparações (FERREIRA et al., 2015).

Formulações de base nanoestruturada, incluindo suspensões de nanopartículas poliméricas, vem sendo desenvolvidas visando obter-se plataformas inovadoras para aprimorar terapias pediátricas (YELLEPEDDI; JOSEPH; NANCE, 2019). Assim, este mesmo estudo de Gonzalez e colaboradores (2022), evidencia a possibilidade de emprego de nanopartículas poliméricas contendo captopril para administração pediátrica. Tais nanossistemas mostraram liberação gradual do fármaco ao longo do tempo quando em meios que mimetizam as condições fisiológicas. Ainda, as suspensões de nanopartículas demonstraram citotoxicidade reduzida quando avaliadas em células de fibroblastos neonatais. Dessa forma, o nanossistema desenvolvido demonstra ser uma plataforma inovadora e promissora para um potencial aplicação do captopril em pacientes pediátricos. Entretanto, o estudo ainda enfatiza que esta formulação poderia servir como produto intermediário para a preparação de formulações sólidas ou líquidas, sendo neste último caso necessária a aditivação desta com flavorizantes e edulcorantes (SAIFAKA et al., 2021).

Um dos principais desafios na administração de medicamentos em crianças é a aceitação da formulação em termos de sabor. Neste contexto, a avaliação da palatabilidade de formulações pediátricas é uma investigação fundamental, visto que crianças podem apresentar resistência ou se recusar a tomar medicamentos com gosto desagradável (TAN et al., 2021). Dentre os estudos, apenas um se dedicou a investigar a aceitabilidade em termos de palatabilidade das formulações de captopril desenvolvidas (DYSARZ et al., 2022). A investigação foi realizada em roedores e humanos, sendo que a solução de captopril constituída por edulcorante demonstrou ser bem tolerada e aceita. Dessa forma, este estudo evidencia a importância de alguns excipientes, como edulcorantes, para aumentar a aceitabilidade da formulação, o que conseqüentemente pode contribuir para a uma maior adesão ao tratamento do público pediátrico.

4 | CONCLUSÃO

A partir deste estudo pode-se concluir que a pesquisa contínua sobre formulações líquidas de captopril destinadas a pacientes pediátricos é de extrema importância. O captopril é amplamente utilizado em pediatria e neonatologia no Brasil, embora não faça parte da Lista de Medicamentos Essenciais para Crianças da Organização mundial da Saúde (OMS). A necessidade de ajuste de dose é evidente, uma vez que as formulações destinadas a adultos não são adequadas para crianças. No entanto, ressalta-se que mais estudos que visem a padronização de formulações pediátricas contendo captopril devem ser encorajados, visto que poucos estudos se dedicaram ao preparo de formulações farmacêuticas para este público.

Os artigos destacam a importância de desenvolver uma formulação líquida estável e palatável do captopril para crianças, a fim de garantir sua administração eficaz. Estudos de estabilidade e avaliação da palatabilidade são cruciais para assegurar a qualidade do medicamento e sua aceitação pelas crianças. Além disso, a utilização de abordagens inovadoras, como nanopartículas, mostra potencial para superar as limitações das formulações convencionais. Em contrapartida, é necessário realizar estudos adicionais para determinar a eficácia, segurança e viabilidade dessas abordagens em pacientes pediátricos, considerando também a praticidade da administração, a dosagem precisa e a adesão ao tratamento. Estas pesquisas são fundamentais para atender às necessidades específicas das crianças, garantindo a eficácia, segurança e aceitação dos medicamentos administrados.

REFERÊNCIAS

BELAYNEH, Anteneh; TADESE, Ebisa; MOLLA, Fantahun. Safety and biopharmaceutical challenges of excipients in off-label pediatric formulations. **International Journal of General Medicine**, p. 1051-1066, 2020. Disponível: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S280330>

BORDIGNON, J. S. et al. HIPOGLICEMIA NEONATAL: REVISÃO INTEGRATIVA. **Disciplinarum Scientia**, v. 19, n. 3, p. 639-349, 2018.

COELHO, H. L. L. et al. A critical comparison between the World Health Organization list of essential medicines for children and the Brazilian list of essential medicines (Rename). **Jornal de Pediatria**, [S.L.], v. 89, n. 2, p. 171-178, mar. 2013. Disponível: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2013.03.004>.

DÍEZ, C. C. et al. Pharmacotherapeutic management of pediatric heart failure and ACE-I use patterns: a european survey. **Bmj Pediatrics Open**, [S.L.], v. 3, n. 1, p. 1-12, jan. 2019. Disponível: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjpo-2018-000365>.

DYSARZ, L. P. et al. Captopril oral solution for pediatric use: formulation, stability study and palatability assessment in vivo. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 58, p. e19175, 2022. Disponível: <http://dx.doi.org/10.1590/s2175-97902021000419175>

FERREIRA, L. M. et al. Ketoprofen-loaded pomegranate seed oil nanoemulsion stabilized by pullulan: selective antiglioma formulation for intravenous administration. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 130, p. 272-277, 2015. Disponível: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2015.04.023>

GOES, J. DA S. et al. Preformulation of a liquid dosage formulation of captopril for pediatric use: drug-excipient compatibility and stability studies. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 55, p. e18015, 2019. Disponível: <http://dx.doi.org/10.1590/s2175-97902019000218015>

GONZÁLEZ, N. N. et al. Surfactant-Free Chitosan/Cellulose Acetate Phthalate Nanoparticles: an attempt to solve the needs of captopril administration in paediatrics. **Pharmaceuticals**, [S.L.], v. 15, n. 6, p. 662-678, 25 maio 2022. Disponível: <http://dx.doi.org/10.3390/ph15060662>.

GREENHALGH, L. L. et al. Compounded medications for cardiovascular use in neonatology: an integrative review. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 41, p. e2021167, 2023. Disponível: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2023/41/2021167>

ROUAZ, K. et al. Excipients in the Paediatric Population: A Review. **Pharmaceutics**, v. 13, p. 1–44, 2021. Disponível: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13030387>

SIAFAKA, P. et al. Current status of pediatric formulations for chronic and acute children's diseases: Applications and future perspectives. **Medeni Med J**, v. 36, n. 2, p. 152-162, 2021. Disponível: <https://doi.org/10.1590/s2175-97902019000418358>

SILVA, M. R. M. et al. Preparation of extemporaneous oral liquid in the hospital pharmacy. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 56, p. 1–15, 2020. Disponível: <https://doi.org/10.1590/s2175-97902019000418358>

TAN, D. C. T. et al. Pediatric formulation development—Challenges of today and strategies for tomorrow: Summary report from M– CERSI workshop 2019. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 164, p. 54-65, 2021. Disponível: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2021.04.011>

YELLEPEDDI, Venkata K.; JOSEPH, Andrea; NANCE, Elizabeth. Pharmacokinetics of nanotechnology-based formulations in pediatric populations. **Advanced drug delivery reviews**, v. 151, p. 44-55, 2019. Disponível: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2019.08.008>