



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

ESTRATEGIAS DE FORMULACIÓN PARA FARMACOTERAPIA EN PEDIATRÍA

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2018

Autor: Jael Penalva Dueñas

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Marta González Álvarez, María Isabel González Álvarez

ÍNDICE:

Resumen.....	3
1. Introducción.....	3
A. Población pediátrica.....	5
B. Formas farmacéuticas.....	7
C. Farmacocinética en pediatría.....	11
D. Caso clínico.....	16
2. Objetivos de la revisión.....	20
3. Metodología.....	20
4. Resultados.....	22
A. Formulaciones convencionales. Ventajas e inconvenientes para su uso en población pediátrica.....	22
B. Características deseadas para formulaciones farmacéuticas en pediatría.....	28
C. Dispositivos de administración de formas farmacéuticas en neonatos.....	31
D. Nuevas estrategias de formulaciones farmacéuticas en pediatría.....	33
5. Conclusiones.....	39
6. Bibliografía.....	41

Resumen:

La presente revisión bibliográfica trata sobre las formulaciones farmacéuticas que se están utilizando en la actualidad en el campo de la pediatría, tanto en la oficina de farmacia como en farmacia hospitalaria. Está centrada en varios aspectos del tema como son, el porqué de la utilización de ciertas vías de administración y formas farmacéuticas en determinadas situaciones, las ventajas e inconvenientes que presentan las distintas formulaciones que se utilizan en la actualidad, si se cumplen los objetivos que se quieren alcanzar en la terapia farmacológica con su uso y si se utilizan adecuadamente. También se analizarán las ventajas e inconvenientes de cada vía de administración además de los nuevos estudios que se están realizando en la actualidad para mejorar dichas formulaciones y vías de administración para conseguir un mejor aprovechamiento de las mismas y un resultado más beneficioso para el paciente.

Palabras clave: formas farmacéuticas, pediatría, nuevas formulaciones, servicio de farmacia hospitalaria, oficina de farmacia, cambios fisiológicos.

1. Introducción:

La medicina personalizada supone un modelo médico nuevo, donde prima el individuo sobre la sociedad.

Los métodos moleculares que hacen posible la medicina personalizada, incluyen pruebas de variación de genes, proteínas, así como nuevos tratamientos dirigidos a mecanismos moleculares. Con los resultados de esas pruebas y tratamientos se puede determinar el estado de la enfermedad, predecir la evolución de la misma y la respuesta al medicamento, así como al tratamiento. Lo que resulta de gran ayuda para individualizar el diagnóstico y el tratamiento para cada paciente⁽⁶⁾.

Actualmente, para el diagnóstico de enfermedades, se utilizan las pruebas diagnósticas pertinentes y se procede al ajuste de dosis de medicamento, que pueda curar la enfermedad del paciente. Sin embargo, esta medicina

personalizada ha estado basada en la observación de diferentes manifestaciones de la enfermedad o respuesta a un tratamiento médico. Es recientemente, cuando en medicina se ha empezado a incorporar información molecular del paciente, para guiarse en la decisión de un tratamiento médico⁽⁶⁾.

Beneficios de la medicina personalizada:

- Detecta enfermedades en un estado inicial, cuando es fácil tratar la enfermedad de manera efectiva.
- Permite la elección de la terapia óptima y reduce lo máximo posible el error de prescripción.
- Produce una reducción de las reacciones adversas.
- Reduce el tiempo, el coste y fallo de un ensayo clínico.
- Reactiva medicamentos que fracasaron durante un ensayo clínico o que fueron retirados del mercado.
- Cambia el enfoque de una medicina de reacción a una de prevención.
- Reduce los costos generales del cuidado sanitario.

La medicina personalizada es un campo que está creciendo. En oncología⁽¹⁾, por ejemplo, hay muchas pruebas de principio de medicina personalizada y otras que están surgiendo. En muchos casos, se ha demostrado la utilidad de esta, en la selección de la terapia óptima, así como en la prevención de enfermedades. Si la medicina personalizada va a revolucionar el cuidado clínico, es aún incierto. Sin embargo, en algunos casos, ha supuesto un ahorro de costos en la administración sanitaria, por lo que ha demostrado ser una estrategia de negocio viable para el desarrollo de productos y además ha probado sus beneficios en pacientes⁽⁶⁾.

Por lo tanto, para proceder a una adecuada praxis de medicina personalizada, hay que distinguir a priori, a qué grupo poblacional pertenece el paciente y dentro de este grupo poblacional proceder al diagnóstico de la enfermedad de forma específica.

Así podemos distinguir dentro de la población, los grupos más susceptibles de ser estudiados para su inclusión en medicina personalizada. Los ancianos son un grupo objetivo de inclusión de este modelo de medicina, ya que, según estadísticas, el 67% de las personas mayores de 65 años suelen estar polimedicadas. La revista JAMA (Journal of the American Medical association) publicó un estudio realizado en el departamento de farmacia de la universidad de Illinois, donde fue verificado, que un 15% de personas mayores polimedicadas, les provoca reacciones nocivas adversas a la farmacoterapia, más o menos graves. Sin embargo, en la mayoría de los casos, no se relaciona con la medicación, sino con su enfermedad, o con “su edad”. Y por otro lado, la población infantil, donde por sus características fisicoquímicas cambiantes en el proceso de desarrollo, es también objetivo de inclusión, ya que muchas formulaciones farmacéuticas actuales, aún no están adaptadas para una buena absorción del fármaco o una buena toma de la dosis a administrar⁽⁶⁾.

A continuación, se explicarán las características más relevantes, acerca de la población pediátrica y los problemas existentes en las formulaciones farmacéuticas actuales para la población infantil.

A. Población pediátrica:

La población pediátrica constituye una población con unas características farmacológicas especiales debido a los cambios que se producen en el proceso de la maduración que influyen en la eficacia, la toxicidad y el régimen de dosificación de medicamentos⁽¹²⁾.

La población pediátrica se clasifica de la siguiente forma (tabla 1):

Recién nacidos prematuros	Nacidos con menos de 38 semanas de edad gestacional
Neonatos	Hasta el primer mes de vida

Lactantes e infantes	Desde los 28 días de vida hasta los 23 meses
Niños (2-11 años)	Desde el parvulario hasta el inicio de la pubertad
Adolescentes	A partir de los 12 años hasta los 16 años

Tabla 1. Subclasificación de la población pediátrica⁽¹²⁾.

Las proporciones de grasa corporal, proteínas y contenido de agua cambian significativamente durante la infancia. El agua corporal total disminuye aproximadamente del 80% en el recién nacido al 60% a los cinco meses de edad⁽³⁾. En la tabla 2 podemos observar el cambio de la cantidad de agua total en varias fases de edad en el ser humano.

	% de agua del peso corporal
Feto	94%
Prematuro	85%
Neonato	78%
Adulto	60%

Tabla 2. Porcentaje de agua según la edad⁽¹²⁾.

Los recién nacidos tienen un volumen de líquido extracelular mucho más elevado que cualquier otra población. Los bebés prematuros tienen mayor volumen de líquido extracelular y menor de grasa que los bebés a término y niños de edad mayor y la barrera hematoencefálica es mucho más inmadura en neonatos⁽¹²⁾.

El porcentaje de grasa corporal se duplica entre los 4 a 5 meses inversamente proporcional a la cantidad de agua corporal. El tamaño de algunos órganos como el hígado y los riñones en comparación con el peso corporal es mayor en bebés y niños pequeños que en los niños más mayores y adultos jóvenes. Por otro lado, el área de superficie

del cuerpo en relación a la masa corporal es mayor en bebés y niños pequeños que en los niños de más edad⁽¹²⁾..

B. Formas farmacéuticas:

Las formas farmacéuticas utilizadas en la actualidad son disposiciones individualizadas a las que se adaptan las sustancias que contienen principios activos y excipientes para constituir un medicamento. Son el resultado de procesos tecnológicos, que aportan al medicamento características adecuadas tales como su forma de dosificación, la eficacia terapéutica o la estabilidad en el tiempo⁽¹⁵⁾.

Dependiendo de la liberación del principio activo podemos clasificarlas en formas farmacéuticas de liberación convencional (tradicionales), las cuales la liberación del principio activo no está modificada por un diseño de formulación particular o formas farmacéuticas de liberación modificada, que permiten alcanzar niveles de concentración plasmática que garantizan el mantenimiento de la acción terapéutica del fármaco⁽¹⁵⁾.

En cuanto al estado físico las formas farmacéuticas se pueden clasificar en:

- Sólidas, como polvos, granulados, cápsulas, comprimidos, supositorios, óvulos, implantes.
- Semi-sólidas como pomadas, pastas cremas y geles.
- Líquidas como soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires, lociones, linimentos e inyectables.

Y en cuanto a su vía de administración podemos clasificarlas en:

- Oral: suspensiones, emulsiones, polvos, granulados, comprimidos. Constituye la vía más utilizada en la población pediátrica, ya que el vaciado gástrico que se produce es más rápido que el de otras vías, además de que la dosificación es más fácil y cómoda, pero es más susceptible de contaminación⁽¹⁷⁾.
- Rectal/vaginal: comprimidos vaginales, supositorios, óvulos, enemas, dispositivos intrauterinos. La vía rectal es poco recomendable, ya que la absorción es errática e incompleta. El tamaño del supositorio va relacionado con la edad, para lactantes e infantes suele pesar 1g y en cuanto al enema, el volumen va relacionado con su función y con la edad, normalmente está comprendido entre 1-5 ml⁽¹⁷⁾.
- Tópica/subcutánea: implantes, parches, pastas, geles, cremas y pomadas. En la vía tópica la absorción va en función del grado de hidratación y el grosor del estrato corneo. La biodisponibilidad en el niño suele estar aumentada hasta 3 veces en los neonatos, debido al poco desarrollo de la barrera epidérmica. En la vía subcutánea el volumen de inyección no debe superar 1 ml, pero se desconocen los efectos de la maduración sobre la farmacocinética por esta vía⁽¹⁷⁾.
- Oftálmica/ótica: emulsiones, pomadas, colirios, gotas o insertos oftálmicos. Esta vía no presenta ventajas a la hora de administrarla ya que el paciente debe poner de su parte y estar en reposo para la correcta absorción del medicamento⁽¹⁷⁾.
- Parenteral: inyectables vía intravascular o extravascular. Para la vía intravenosa considerar volumen a administrar (mostrado en la tabla) y para la vía intramuscular considerar que la masa muscular en neonatos es muy baja y de irrigación irregular,

además de ser dolorosa y de absorción imprevisible. El volumen que se puede inyectar varía según el peso del paciente (tabla 3) (17) .

PESO (Kg)	Volumen que se puede inyectar
1-1.5	150 ml/kg
1,5-2,5	120 ml/kg
2,5-10	100 ml/kg
10-20	1000 ml + 50 ml/kg por cada kg hasta 10
Hasta 20	1000 ml + 20 ml/kg por cada kg hasta 20

Tabla 3. Volumen que se puede inyectar según el rango de peso del paciente(17).

- Inhalatoria: gases medicinales anestésicos y aerosoles. Utilizada para el tratamiento de enfermedades del aparato respiratorio. Presenta mayor rapidez de acción que cualquier otra vía y concentraciones elevadas en el lugar de acción y bajas en plasma(17).

A pesar de disponer de esta amplia gama de formas farmacéuticas no todas son adecuadas para todos los grupos de población ni todos los pacientes dentro de cada grupo. Dependiendo de las características del paciente y de los objetivos de su terapia se elegirá una forma farmacéutica concreta que cubra al máximo posible los objetivos del tratamiento.

El problema que existe en la actualidad, en cuanto al tratamiento con medicamentos en pediatría reside en las diferencias fisicoquímicas entre adultos y niños ya mencionadas con anterioridad, que provocan en la praxis un ajuste del cálculo de la dosis, correspondiente a las

subpoblaciones, dentro de la población pediátrica general. Por lo tanto, esto implica un cambio en los procesos de desarrollo de muchos de los medicamentos que hay actualmente, que contemplan todo tipo de vías de administración como la oftálmica, ótica, dérmica, oftálmica y oral entre otras. Sin embargo, los cambios fisicoquímicos que se producen durante el crecimiento y el desarrollo, los cuales hay trabajos dedicados detalladamente a ellos, no son suficientes y queda todavía una importante necesidad de información basada en la evidencia para guiar el desarrollo de formulaciones que sean apropiadas y aceptables para la población infantil⁽²¹⁾.

El diseño de una formulación en pediatría ideal requiere considerar factores tales como : que el medicamento produzca el menor impacto posible en el estilo de vida del niño , logrando dosis de principio activo bajas y que además sea un producto apetecible, que la dosificación sea individualizada para la edad y la terapia que se requiera en cada tratamiento, que presente una biodisponibilidad suficiente, que sus excipientes no sean tóxicos en la formulación, que su vía de administración sea la más conveniente y fiable y que su producción sea del más bajo coste posible⁽²¹⁾.

Pero la formulación de fármacos en pediatría actual, dista mucho de la idealidad. El uso de formas farmacéuticas fuera de las indicaciones para el tratamiento de niños está muy extendida , debido a que estos productos no han sido fabricados y enfocados adecuadamente para poblaciones pediátricas, además no podemos dejar pasar el hecho de que en muchas ocasiones los padres o cuidadores a menudo deben manipular formas farmacéuticas propias de los adultos, con el fin de obtener una dosis apropiada para un niño, como por ejemplo con el fraccionamiento de un comprimido para proporcionar una dosis más pequeña o en casos más complejos preparar una suspensión de un comprimido triturado, lo que conlleva que tales manipulaciones aumenten la variabilidad en el producto por medición inexacta,

problemas en la estabilidad o errores en la instrucción para la manipulación(21).

C. Farmacocinética en pediatría:

Es importante tener en cuenta la farmacocinética de los fármacos en la población pediátrica; tener claro las diferencias generales entre los parámetros de la población adulta con respecto a la pediátrica para llegar a comprender las limitaciones de los tratamientos farmacoterapéuticos actuales(28).

1) Absorción:

Factores que modifican la absorción son por ejemplo factores fisicoquímicos como el peso molecular el pH, pka, grado de ionización, coeficiente de partición lípido/ agua, tamaño de la molécula y factores fisiológicos como la superficie de área de absorción, presencia o ausencia de enzimas para biotransformación, vaciamiento gástrico. Transito gastrointestinal, permeabilidad membrana en el lugar de absorción, flujo sanguíneo, peristaltismo, flora bacteriana, y patologías concomitantes (4).

La secreción ácida esta reducida en prematuros y hasta los tres años, no se alcanzan los niveles de adulto. El vaciamiento gástrico es irregular, puesto que en el recién nacido es lento, la superficie de absorción del intestino delgado es mayor que en el adulto, ya que es más permeable a moléculas grandes(4).

El tracto gastrointestinal es más rápido en lactante y niños en comparación con los adultos, por lo que las formas farmacéuticas de liberación sostenida no son absorbidas debido al rápido paso por el intestino, por otro lado, el reflujo gastroesofágico es muy frecuente en el primer año de vida, lo que puede llegar a provocar

la regurgitación de la medicación en particular cuando está asociado con un vaciado gástrico retardado. Como ya hemos mencionado con anterioridad, la membrana intestinal no está totalmente desarrollada por lo que puede darse la absorción de fármacos que normalmente no se absorben por esta vía como por ejemplo los aminoglucosidos⁽⁴⁾.

En cuanto a la actividad de las enzimas pancreáticas los recién nacidos presentan inmadurez en la función biliar con escasa secreción de ácidos biliares, pudiendo afectar a la absorción de fármacos liposolubles, el lactante de 4-6 meses presenta deficiencia de la alfa amilasa y otras enzimas que influyen en la absorción de fármacos como algunos profármacos los cuales no se hidrolizan a la forma activa por lo que se absorben de forma irregular e incompleta⁽⁴⁾.

La flora bacteriana empieza a existir a las 4-8 h de vida y no alcanza el valor del adulto hasta los 4 años⁽²⁸⁾.

2) Distribución:

Los medicamentos se distribuyen entre agua extracelular y la grasa, en función de sus coeficientes de solubilidad aceite/agua, por lo tanto, los cambios que se puedan producir en la composición corporal pueden influir en la distribución de un medicamento en varios compartimentos del cuerpo⁽²⁸⁾. Los recién nacidos tienen un volumen de LEC (líquido extracelular) y agua corporal total más elevado dentro de la población pediátrica hasta los 5 meses. En cuanto a la grasa, el porcentaje se duplica entre los 4 y 5 meses hasta el segundo año de vida, en medicamentos hidrófilos como aminoglucósidos y cefalosporinas se administran dosis iniciales mayores, con la finalidad de alcanzar concentraciones en plasma similares al adulto, pero por el contrario los medicamentos con

compuestos lipófilos como anestésicos inhalados y sedantes o hipnóticos como el fenobarbital presentan Vd (volumen de distribución) superiores en bebés⁽²⁸⁾.

Es importante destacar que la unión a proteínas plasmáticas en neonatos está disminuida, debido a que presentan menor concentración en plasma que en la edad adulta, además de una baja afinidad de las proteínas a unirse con los fármacos⁽²⁸⁾.

3) Metabolismo y excreción:

Presentan una metabolización hepática pobre y una eliminación renal disminuida, debido a que se está produciendo su maduración durante el primer año de vida, por lo que se debe reducir la dosis de mantenimiento para evitar toxicidad y se debe monitorizar los niveles plasmáticos de fármaco.

Los enzimas hepáticos que intervienen en las reacciones de metabolización, están presentes en la misma cantidad que el adulto, pero tienen su actividad reducida durante los primeros meses de vida⁽²⁸⁾.

Las reacciones de fase I que están disminuidas en el recién nacido son:

- Redox.
- Isoenzimas del CYP P450 y NADPH reductasa
- Deaminasas, esterasas plasmáticas.
- Hidroxilaciones de algunos fármacos como el fenobarbital la fenitoína, aspirina e indometacina.
- Y las N demetilación y desalquilación (metabolismo de diazepam y teofilina).

En cuanto a las reacciones de fase II:

- La glucuronización está muy disminuida en el recién nacido.
- La sulfatación es la única que es madura al nacer.
- Los prematuros acetilan más lentamente.
- La conjugación con aminoácidos está presente, pero alcanza valores normales a los 6 meses.

Por lo que podemos resumir que una vez finalizada la maduración metabólica y hasta los 8 años, el niño tiene un volumen hepático respecto al peso corporal superior al del adulto por ello presenta una mayor capacidad metabólica⁽²⁸⁾.

En la tabla 4 se muestran algunos ejemplos de fármacos con distintos resultados en población pediátrica con respecto a la población adulta debido a los cambios en la farmacocinética de estos, por la distinta fisiología⁽²⁾.

Fármaco	Población de prueba	Formulaciones evaluadas	Pk del perfil pediátrico vs pK del perfil para adultos
Alisertib	adultos	Solución oral vs capsulas	Aumentado $d_{0\text{máx}}$ y AUC
Amlodipino	adultos	Tableta triturada vs tableta	Equivalente $d_{0\text{máx}}$ y AUC

Artemetrer-lumefantrina	adultos	Dispersables vs comprimidos convencionales	Para lumefantrina: $d_{0m\acute{a}x}$ y AUC reducida y para artemeter: $d_{0m\acute{a}x}$ y AUC equivalente
Ciclosporina	adultos	Líquido oral vs capsulas	Aumentado $d_{0m\acute{a}x}$ y AUC equivalente
Dexametasona	adultos	Líquido vs tableta	Equivalente $d_{0m\acute{a}x}$ y AUC
Donepezilo	adultos	Tableta vs comprimido	Equivalente $d_{0m\acute{a}x}$ y AUC
Eltrombopag	adultos	Polvo para suspensión oral vs tableta	Aumentado $d_{0m\acute{a}x}$ y AUC
Emtricitabina	adultos	Solución oral vs capsula	Disminución del $d_{0m\acute{a}x}$ y AUC
Everolimus	adultos	Dispersable vs comprimido	Disminución $d_{0m\acute{a}x}$ y AUC
Furviprofeno	adultos	Tableta vs convencional	Equivalente $d_{0m\acute{a}x}$ y AUC
Montelukast	adultos	Gránulo orales vs comprimidos	Equivalente $d_{0m\acute{a}x}$ y AUC
Ondasentrón	adultos	Tableta vs convencional	Equivalente $d_{0m\acute{a}x}$ y AUC
Prednisolona	adultos	Solución oral	Equivalente $d_{0m\acute{a}x}$ y AUC

Tabla 4. Diferencias de farmacocinética en población adulta e infantil⁽²⁾

De modo que las formulaciones pediátricas tienen que ser apropiadas para el niño en términos de dosis, conveniencia y aceptabilidad para asegurar el buen cumplimiento de la medicación(2).

Existen diferencias en la anatomía y la fisiología pediátrica que pueden impactar en el rendimiento de un medicamento. El buen diseño de una formulación pediátrica debe adecuarse a estos cambios fisiológicos para asegurar un buen perfil de farmacocinética de la droga y además adecuarse a las necesidades del paciente en cuanto a su tratamiento. Los excipientes utilizados deben ser apropiados para este grupo de edad y así evitar efectos tóxicos no deseados. El fármaco, debe ser bien aceptado por el paciente para lograr un mayor cumplimiento de la farmacoterapia y para ello debe tener unas características organolépticas agradables. Pero la realidad actual es que existe un gran camino por recorrer para lograr estos objetivos además de una necesidad de información basada en la evidencia, para guiar el desarrollo de formulaciones que sean apropiadas y aceptables para la población pediátrica(2). ¿Podremos conseguir innovar formulaciones farmacéuticas capaces de satisfacer las necesidades actuales?

D. Caso clínico:

El 15 de marzo de 2018, acudió un padre de nacionalidad inglesa, con su hija de 4 años a la oficina de farmacia. Su familia, estaba pasando aquí una temporada de viaje de ocio en España y su hija, epiléptica, había iniciado un tratamiento con carbamacepina 2% en 100mL, hacía unas semanas en Inglaterra. Por lo que, se solicitó el mismo tratamiento, ya que había terminado el primer jarabe de carbamecepina inicial. De modo, que el farmacéutico inició la búsqueda de este fármaco, (ya que no tenía stock en la farmacia(Figura5))en los distintos almacenes. Tras buscar en las webs de los almacenes y no encontrar el medicamento requerido, se aventuró a llamarles por teléfono para salvaguardar posibles errores

en la web. Y su sorpresa llegó, cuando en todos ellos, le comunicaron, que no tenían esa presentación de carbamacepina que les pedía. Llegados a este punto, el farmacéutico se preguntaba, ¿cómo es que una formulación tan importante como un jarabe para un niño con epilepsia, no podía estar disponible? así que continuó su búsqueda en las distintas bases de datos que tenía en la farmacia como fue Vademécum (Figura 2) y el catálogo de medicamentos de BOT plus 2018 (Figura 1) ¿y cuál fue el resultado? Que en España carbamacepina 2% en 100mL en jarabe no está comercializada (figura 3) y (figura 4), solo se presenta en comprimidos. De modo que, le propuso esta presentación al padre y este no la recibió muy contento pues, su hija no era buena tomadora de comprimidos. Y debía recibir la medicación puesto que iba a pasar aquí en España tres semanas. Llegados a este punto, el farmacéutico mostró al padre una solución, propuso hacerle una trituración del comprimido en la dosis indicada, de modo que obtendría un polvo, para poder disolverlo en agua y que su hija lo tomara. El padre aceptó, pues no tenía otra alternativa. Y el farmacéutico se ofreció a hacerle un seguimiento a la paciente.

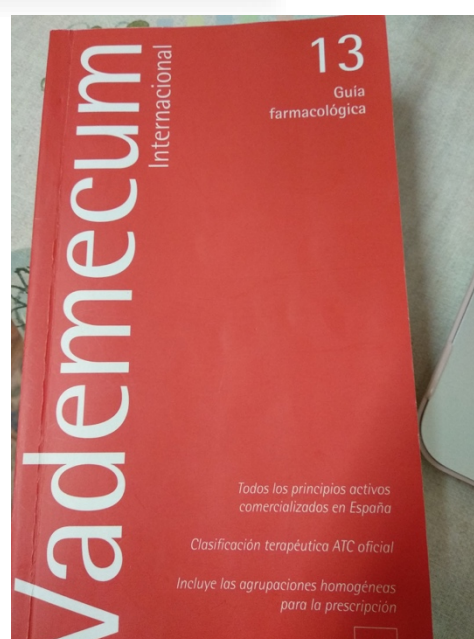


Figura 1: Catálogo de Medicamentos 2018 BOT plus. Figura 2: libro Vademecum.

Medicamentos:					€	
CARBAMAZEPINA NORMON EFG (Normon)						
795021.9	R	EFG	•	TLD	400 MG 30 COMPR	2,50
794834.6	R	EFG	•	TLD	200 MG 50 COMPR	2,50
794941.1	R	EFG	•	TLD	200 MG 100 COMPR	3,98
675132.9	R	EFG	•	TLD	400 MG 100 COMPR	7,96
609420.4	R	EFG	•	EC	200 MG 500 COMPR	16,88
609610.9	R	EFG	•	EC	400 MG 500 COMPR	31,87
TEGRETOL (Novartis Farmacéutica)						
679945.1	R		•	TLD	200 MG 50 COMPR (BLISTER AL/PVC/PE/PVDC)	2,50
679946.8	R		•	TLD	200 MG 100 COMPR (BLISTER AL/PVC/PE/PVDC)	3,98
679937.6	R		•	TLD	400 MG 100 COMPR (BLISTER AL/PVC/PE/PVDC)	7,96

Figura 3: Extraída del catálogo de medicamentos 2018 BOT plus donde muestra carbamazepina EFG y tegretol (marca).

CARBAMAZEPINA ALTER EFG (ALTER)
 Comp. 200 mg [EFG TLD ○ No susti Fi •],
 e/ 50 (3,12 €); 100 (3,98 €).

CARBAMAZEPINA NORMON EFG (NORMON)
 Comp. 200 mg [EFG TLD ○ No susti Fi •],
 e/ 50 (3,12 €); 100 (3,98 €).
 Comp. 400 mg [EFG TLD ○ No susti Fi •],
 e/ 30 (3,12 €); 100 (7,96 €).

TEGRETOL (NOVARTIS FARMACEUTICA)
 Comp. 200 mg [TLD ○ No susti Fi •], e/ 100
 (3,98 €); 50 (3,12 €).

Figura 4: Libro Vademecum, donde muestra carbamazepina EFG y tegretol (marca).



Figura 5: Distintas presentaciones que estaban en stock en la farmacia.

a) Aplicación de la carbamezepina en clínica:

USO CLÍNICO

Crisis epilépticas parciales con sintomatología compleja o simple. Crisis epilépticas primaria y secundariamente generalizadas con componente clónico-tónico. Formas epilépticas mixtas. Tratamiento de mantenimiento de los trastornos afectivos recurrentes y de los trastornos de conducta⁽³⁰⁾.

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Dosis autorizadas en epilepsia :

Niños < de 4 años se recomienda una dosis inicial de 20-60 mg/día aumentándola de 20-60 mg cada dos días⁽³⁰⁾.

Niños > de 4 años, el tratamiento puede iniciarse con 100 mg/día incrementándolo en 100 mg a intervalos semanales⁽³⁰⁾.

Dosis de mantenimiento: Se administrarán dosis de 10-20 mg/kg de peso al día, en dosis divididas, p.ej.:

- Niños hasta 1 año: 100-200 mg diarios
- Niños de 1-5 años: 200-400 mg diarios
- Niños de 6-10 años: 400-600 mg diarios
- Niños de 11-15 años: 600-1000 mg diarios⁽³⁰⁾

Puntos a reflexionar:

- ¿Cómo es que en España no existe esta forma farmacéutica, si precisamente el principio activo carbamacepina es indicado en

casos de epilepsia infantil y los niños por norma general no son buenos tomadores de comprimidos?

- ¿Estamos ante un problema real, o solo es un caso aislado?
- ¿Los comprimidos pierden las características apropiadas para su acción al ser triturados?
- ¿Estamos ante una buena praxis por parte del farmacéutico?

2. Objetivos:

Objetivo general:

Realizar una revisión bibliográfica para describir, analizar, identificar y conocer las nuevas estrategias de formulación, que buscan adecuarse lo mejor posible a las necesidades de la población pediátrica.

Objetivos específicos:

- Valorar la adecuación de las formulaciones convencionales en la población pediátrica.
- Identificar los requisitos adecuados para las formulaciones farmacéuticas en cada franja de edad.
- Describir sistemas de administración de fármacos líquidos en neonatos.
- Describir sistemas de administración de fármacos bucodispersables y masticables en niños.

3. Metodología:

En este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica, durante el periodo de tiempo que incluye los 5 últimos años de las principales bases de datos bibliográficas: Pubmed y Google académicos. (Figura 1).

La búsqueda ha sido principalmente realizada en inglés principalmente por ser la lengua vehicular en la ciencia.

Las palabras clave utilizadas para esta búsqueda han sido: formas

farmacéuticas, pediatría, nuevas formulaciones, servicio de farmacia hospitalaria, oficina de farmacia, cambios fisiológicos.

Para saber si los resultados son satisfactorios se revisó primero el abstract que da una buena idea acerca del contenido del artículo. Además, en cada una de las paginas en las que aparece el listado de abstracts, hay un enlace denominado “related articles” que sugiere artículos relacionados cuyos títulos pueden ser sugerentes y derivar la búsqueda.

Si ninguna referencia es adecuada repetimos la búsqueda truncando el termino, utilizando los operadores booleanos: “AND”, “OR” Y “NOT” o bien utilizando la base de datos MeSH. La ventaja de buscar en la base de datos MeSH es que se puede ver los términos ordenados en una estructura jerárquica a partir de 15 grandes categorías. Se puede seleccionar los términos MeSH para limitar la búsqueda.

Criterios de inclusión y exclusión:

Se han incluido los artículos que cumplen los siguientes requisitos:

- Artículos más relevantes preferiblemente los publicados en los últimos cinco años.
- Artículos cuyo diseño sea revisiones sistemáticas, meta-análisis, pooled-análisis y estudios originales no contemplados en la última revisión sistemática.
- Estudios realizados e humanos.

Se han excluido:

- Resúmenes de congresos, artículos de opinión y editoriales.
- Artículos publicados sobre estudios de tipo caso-control o estudios experimentales a nivel preclínico.
- Artículos con ausencia de abstract.
- Artículos que solo aparecen en la base de datos europea.

The screenshot shows the PubMed search interface. At the top, the search query is 'pharmaceutical forms in pediatrics'. The search results are displayed as a list of 5 articles. The third article, 'Pharmacovigilance in pediatrics' by Bouquet É, Star K, Jonville-Béra AP, Durrieu G, is highlighted. The search results are sorted by 'Most recent' and are on page 1 of 38. The page also includes a sidebar with filters for article types, text availability, and publication dates. On the right, there are sections for 'Results by year' (a bar chart), 'Find related data', 'Search details' (showing the search query: ("pharmacy"[MeSH Terms] OR "pharmacy"[All Fields] OR "pharmaceutical"[All Fields] OR "dosage forms"[MeSH Terms] OR ("dosage"[All Fields] AND "forms"')), and 'Recent Activity'.

Figura 6: Ilustración explicando la metodología usada en la búsqueda de la bibliografía para este trabajo.

4. Resultados

Dado que muchas de las formas farmacéuticas convencionales no son adecuadas para su administración infantil muchos grupos de trabajo han centrado sus esfuerzos en el diseño de formulaciones que se adapten a las necesidades de este grupo de población.

A. Formulaciones convencionales. Ventajas e inconvenientes para su uso en población pediátrica

1) Formas farmacéuticas sólidas orales de dosificación única:

Los comprimidos de uso convencional son de poca utilidad en niños debido a su dificultad para ser tragados por ellos. Permiten su división (aunque no es

recomendable) dependiendo de la dosis a administrar, sin embargo, esto puede ser una fuente de equivoco por parte del cuidador y además el fraccionamiento del comprimido puede provocar pérdidas del principio activo contenido en ese medicamento, pudiendo no obtener finalmente el efecto terapéutico deseado⁽²⁾.

2) Formas farmacéuticas sólidas para la reconstitución/extemporáneas:

Son de uso muy extendido en el campo de la pediatría, además del proceso de reconstitución por parte del familiar o cuidador. En este tipo de formulación también debe ser enmascarado el sabor amargo. Si estos sólidos se administran sin agua, solo podrán ser ingeridos por niños que aceptan la ingestión de alimentos sólidos, como es típicamente a los 6 meses, para los sólidos de un tamaño de partícula más grande el rango de edad mínima puede ser más alto debido al riesgo de aspiración o asfixia⁽¹⁶⁾.

Si los fármacos no se reconstituyen de manera adecuada en un volumen adecuado de líquido, pueden provocar un riesgo de lesión del tejido local, como, por ejemplo, cuando se adhiere el fármaco al esófago provocando un retraso en el comienzo de su acción. Por este motivo es importante tener en cuenta la solubilidad de cada droga, ya que afectara a la biodisponibilidad en el organismo⁽¹⁶⁾.

En las oficinas de farmacia es muy común encontrar que la mayoría de prescripciones de antibióticos para pediatría son de tipo extemporáneas, las cuales requieren una explicación precedente a su dispensación, siendo una fuente de equivoco en la administración del medicamento y por lo tanto puede llegar a ser un fracaso en la farmacoterapia del paciente⁽¹⁶⁾.

En cuanto a la administración de fármacos mediante líquidos orales, existe el problema del sabor amargo asociados a ellos. La principal barrera en el desarrollo de formulaciones líquidas orales es el enmascaramiento del sabor. En E.E.U.U más del 90% de pediatras entrevistados, informaron de que el principal obstáculo de la adherencia al tratamiento era precisamente la palatabilidad de

los fármacos. En muchos casos es sencillo el proceso de enmascaramiento del sabor, pero, en muchos otros casos requieren formulaciones complejas para encapsularlo⁽¹⁶⁾.

Cabe destacar que los excipientes utilizados en estas formulaciones deben ser seguros, deben fomentar la palatabilidad y la vida útil del fármaco, sin embargo, hay que tener en cuenta que hay ciertos excipientes que no deben ser utilizados en medicamentos infantiles, ya que pueden retardar el correcto desarrollo de órganos como son por ejemplo el etanol, propilenglicol, el alcohol bencílico y parabenos. También es importante tener en cuenta la concentración de electrolitos en el desarrollo de medicamentos para el recién nacido, donde la función renal está reducida. El volumen de dosificación única máxima recomendado es de 5 ml para niños menores de 4 años y 10 ml para niños entre 4-12 años habiendo sido estipulado por la EMA. Los líquidos proporcionan flexibilidad de dosificación, lo que permite utilizarlo en un amplio rango de edad (incluyendo neonatos) ⁽¹⁶⁾.

3) Formas farmacéuticas vía parenteral/intramuscular:

Las preparaciones intravenosas que se administran en pediatría, siguen los mismos principios de formulación que para la población adulta. El principal obstáculo para la administración de fármacos por esta vía, es el uso de aguja, el dolor y el miedo asociado a ellas por parte de los pacientes.

Por otro lado, la administración intramuscular, pueden provocar depósitos de fármaco activo, en el lugar de aplicación y además la masa muscular en prematuros y neonatos es limitada, de modo que esta vía no se suele utilizar. En cuanto a la densidad capilar en el tejido muscular esquelético se presenta en mayor cantidad en bebés y recién nacidos que en niños de mayor edad; de ello se deriva la mayor eficiencia en la absorción intramuscular que presentan como por ejemplo en el caso de los fármacos amikacina y cefalotina.

4) Formas farmacéuticas subcutáneas:

Por el contrario, la vía subcutánea si es utilizada comúnmente en pediatría en forma de vacunas, anticoagulantes, analgésicos, insulina, hormonas de crecimiento y algunos agentes para el tratamiento de cáncer. Los volúmenes administrados comúnmente en adultos son < 2 ml y en niños < 1 ml. Además, para la administración de este tipo de fármacos, no tienen que ser necesariamente con agujas, si no que existen inyecciones subcutáneas con inyector de chorro, que introducen el fármaco a través de la piel utilizando altas presiones o a través del uso de microagujas. Sin embargo, no existen estudios suficientes y los que hay son muy limitados sobre el uso de estos dispositivos en pediatría.

Cabe destacar que, se observó en la clínica que no hay diferencias significativas de dolor en el uso de tales dispositivos por chorros de líquido, utilizando el dispositivo Vitajet II, en comparación con la administración de insulina por aguja, en un estudio en pacientes entre edades comprendidas entre 9-21 años.

Es importante tener en cuenta el volumen de dosis necesaria a administrar, para asegurar que este se puede medir con precisión, en lugar de diluir el fármaco parenteral lo cual puede ser una fuente mayor de errores graves.

5) Formas farmacéuticas oculares:

Son utilizados en niños para tratar infecciones oculares bacterianas y virales, inflamación y alergia, uveítis y glaucoma, así como la miopía, ambliopía y estrabismo.

En cuanto a las diferencias fisiológicas entre el ojo adulto y el ojo de un niño, se pueden observar que las membranas son delgadas en neonatos y lactantes, por lo que la absorción de fármacos se puede dar de forma más rápida. La cornea del neonato posee un 70% aproximadamente de la superficie de absorción de la córnea del adulto, pero el volumen intraocular es apenas un tercio del ojo adulto. Por otro lado, el área de contacto entre la conjuntiva posterior y el globo ocular es de 4 cm² aproximadamente en adultos la cual esta reducida en neonatos.

Así es que podemos determinar que, por las características fisiológicas del ojo del paciente pediátrico, se puede producir un aumento de la concentración de las drogas en este órgano.

6) Formas farmacéuticas óticas:

Los fármacos nasales utilizados en clínica, son aquellos que están destinados a tratamientos para la otitis externa, otitis media y la eliminación de cerumen de oído. La forma farmacéutica más utilizada es una solución líquida en forma de gotas.

Esta vía de administración se utiliza cuando el objetivo es una acción rápida del fármaco. Se consiguen velocidades de acción cercanas a las de la vía intravenosa. No hay diferencias en el moco nasal, pH nasal o la densidad mucociliar en pacientes pediátricos, en comparación con los adultos, estas similitudes garantizan que se produzcan pocos efectos adversos tras la administración, lo que presenta una buena vía de administración de fármacos en la población pediátrica.

Podemos observar cambios fisiológicos en la maduración de este órgano. En neonatos el conducto auditivo externo es más recto, estrecho y más corto que en el adulto. Posteriormente conforme va madurando el paciente el volumen del conducto auditivo externo varía, como por ejemplo los valores de 0,56 ml a los 4-5 años de edad hasta 0,70-0,98ml en adultos. No existen formulaciones específicas para la población pediátrica que difieran de las formulaciones óticas para adultos. Sin embargo, las diferencias anatómicas, no son las suficientes para presentar diferencias clínicas observables de los efectos adversos en el organismo de la población pediátrica, tras la administración del fármaco ótico.

7) Formas farmacéuticas de administración rectal:

En la población pediátrica se utilizan para tratar trastornos tanto a nivel local como a nivel sistémico. Esta es particularmente útil para aquellos casos en los

que el paciente presenta dificultades para la deglución de la medicación, en casos de náuseas y vómitos o donde existen trastornos digestivos que impiden la absorción correcta por vía oral. El diámetro, la longitud y el volumen del recto del paciente pediátrico, no alcanza los valores del adulto hasta los 10 años de edad.

8) Formas farmacéuticas dérmicas (vía tópica):

La piel sufre muchos cambios durante el desarrollo. El estrato corneo permanece intacto poco después del nacimiento, sin embargo, la manera en que almacena y transporta el agua alcanza los valores del adulto cuando pasa un año de vida.

Los recién nacidos están expuestos a una gran variedad de fármacos tópicos, como por ejemplo los que tratan erupciones producidas por el pañal como la dermatitis atópica en la zona perianal, la cual es bastante común, por lo que los excipientes utilizados en estas formulaciones deben ser tratados de forma cuidadosa, debido a que pueden producir efectos no deseados como es en el caso del glicol de propileno, que se observó que dio lugar a un estado de coma en un bebe prematuro, el cual se recuperó completamente tras el cese del tratamiento tópico.

La absorción transdérmica es interesante en esta población, debido a la delgadez que presentan en la piel. Hasta la actualidad se han utilizado fármacos como la escopolamina, fentanilo, oxibutinina y metilfenidato mediante parches transdermicos, los cuales por norma están adaptados a un tamaño y una forma apropiada para los niños. (completar más con estos fármacos en este apartado).

9) Formas farmacéuticas de administración pulmonar:

Los medicamentos inhalados se administran comúnmente a los bebes y niños pequeños con asma y fibrosis quística. Un aspecto a tener en cuenta es la capacidad pulmonar, la frecuencia respiratoria y la inspiración y expiración cambian dramáticamente durante los primeros meses de vida.

Los dispositivos utilizados en pediatría son los mismos que los utilizados en adultos, salvo por pequeñas modificaciones, como una mascarilla para que se administre con mayor facilidad, de tamaño adecuado o con espaciadores los

cuales permiten inhalar la dosis sin necesidad de coordinar la pulsación con la inhalación, que dificultaría mucho la administración en este tipo de pacientes.

El cálculo de la dosis se basa típicamente en el peso corporal del paciente y es válido extrapolar la dosis del adulto.

B. Características deseadas para una formulación pediátrica:

La aceptabilidad infantil de la forma farmacéutica y la vía de su vía de administración implica la capacidad general y la voluntad de un niño para que utilice un medicamento según lo esperado. Se determina principalmente por las propiedades organolépticas de la formulación, tales como el gusto, el sabor, el olor, la textura, la apariencia y el color. Reconocer que muchas sustancias activas tienen un mal gusto, implica la necesidad de adoptar medidas adecuadas en el perfil de calidad del producto farmacéutico diana. Además, las tasas de aceptabilidad y adherencia infantiles pueden estar influidas por otros aspectos en el diseño farmacéutico de un medicamento, por ejemplo, por el tipo de dispositivo de dosificación (cuchara, jeringa para uso oral) o la frecuencia de administración⁽⁵⁾.

Dado que los niños pequeños son propensos a depender de un cuidador para la administración del fármaco, la aceptabilidad de padres y cuidadores puede tener una importancia similar. Los aspectos a tener en cuenta incluyen el conocimiento sobre la salud, la aceptabilidad previa del niño y factores de facilidad de uso⁽⁵⁾.

La adecuada aceptabilidad del usuario y el cumplimiento del tratamiento son la clave para una farmacoterapia pediátrica segura y eficaz. Las tecnologías más populares hasta la fecha han sido la fabricación de sistemas de administración oral fácilmente tragables y con un sabor agradable⁽⁵⁾.

Por lo tanto, estos aspectos requieren la debida consideración durante el desarrollo de medicamentos pediátricos, prescripciones y farmacovigilancia. Cuando la administración de un fármaco causa problemas, los profesionales de la salud o cuidadores podrán decidir manipular la forma de dosificación o administrar el medicamento con comida o bebida, incluso cuando esto no es recomendable en la información para el usuario. Sin embargo, este tipo de

manejo puede dar lugar a una biodisponibilidad alterada y a reacciones adversas asociadas al medicamento debido a, por ejemplo, inestabilidad química y física⁽⁵⁾.

Esto refuerza aún más la necesidad de pruebas de aceptabilidad (tempranas) para el niño y el cuidador durante los ensayos clínicos pediátricos y el desarrollo de formulaciones pediátricas, así como una metodología armonizada internacionalmente para evaluar la aceptabilidad de medicamentos pediátricos en diferentes grupos de edad⁽³⁾.

Pero este enfoque, no solo va dirigido a pacientes pediátricos, sino también a pacientes geriátricos y adultos con capacidad reducida para la toma de medicación, en la forma farmacéutica convencional, pueden beneficiarse de estos enfoques de administración de fármacos centrados en el paciente⁽³⁾.

Se requiere un enfoque equilibrado entre innovación y la rentabilidad para permitir que los pacientes puedan acceder a productos de alta calidad y, además, ser factible su utilización y fabricación⁽³⁾.

Hoy en día se están haciendo intentos de desarrollar nuevos medicamentos; formulaciones que se adaptan a las necesidades de los niños. Este tema ha sido tratado por varios científicos en la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y en la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) donde se ha puesto de manifiesto el hecho de que las formulaciones líquidas son una alternativa adecuada a las formas de dosificación sólidas ya que son fáciles de administrar y de crear dosis más flexibles pero, estas formulaciones que ya se utilizan, en ocasiones son demasiado fuertes para los niños o por el contrario débiles o simplemente la dosificación no está disponible para alcanzar la dosis requerida. Por lo tanto, para solucionar estos problemas, se ha propuesto la utilización de comprimidos bucodispersables, los cuales son una innovadora y atractiva solución al problema mencionado con anterioridad⁽³⁾.

Se espera que las formulaciones orales, puedan cumplir con todos los atributos de calidad de los productos farmacéuticos convencionales, así como los requisitos específicos de cada paciente (por ejemplo, mayor grado de flexibilidad

de dosis y la facilidad de tragar) (3).

Por otro lado, hay que tener en cuenta los procesos de fabricación, procesamiento y envasado. El proceso de fabricación, debe ser robusto y debe ser capaz de ofrecer productos de alta calidad a un precio asequible. La utilización de tecnologías rentables, es un aspecto a tener en cuenta siempre en todo proceso de administración de medicación. Por tanto, hay que buscar el equilibrio entre innovación y acceso de la medicación por parte del paciente. En los últimos años han ido surgiendo nuevas formas farmacéuticas innovadoras, con la finalidad de facilitar la administración de fármacos en niños(3).

Se deben tener en cuenta una serie de requisitos para la administración de fármacos orales apropiados para la edad:

Características del producto	Ventajas	Desventajas
Eficacia/ aceptabilidad	Elevada flexibilidad y tamaño pequeño y deglución facilitada.	La sensación de arenilla/ sensación desagradable en la boca puede ser un problema.
Dosificación	Elevada flexibilidad de dosis.	Necesidad de preparación / reconstitución.
Preparación	La flexibilidad de la administración.	Necesidad de preparación / reconstitución.
Conformidad	Facilidad para enmascarar el sabor.	No presenta.
Biodisponibilidad	Altamente reproducible debido al tránsito GI	Co administración con alimentos/bebidas

	uniforme se pueden conseguir perfiles de liberación.	pueden alterar la biodisponibilidad.
Excipientes	Uso de excipientes considerados como seguros.	No presenta.
Estabilidad	No presenta.	Compatibilidad alimentaria a las drogas necesita ser estudiada.
Error de medicación	No presenta.	Un control limitado sobre la ingesta de dosis cuando se mezcla con los alimentos.
El acceso del paciente	Facilidad de acceso.	No presenta.
Manufacturabilidad	No presenta.	Pueden necesitar equipos especializados.
Asequibilidad	Tecnología de fabricación fácilmente disponible.	Necesidad de desarrollar envases/ dosificación plataforma tecnológica.

Tabla 5. Requisitos para la administración de fármacos por vía oral en la población infantil⁽³⁾.

C. Dispositivos de administración de formas farmacéuticas en neonatos:

La administración de fármacos a neonatos presenta una gran dificultad.

Parte de la investigación se ha dirigido al estudio de vehículos que sean apropiados para las formulaciones actuales en pediatría⁽¹⁴⁾. En cuanto a los sistemas de administración de fármacos líquidos en neonatos, se observó, que la leche podía ser un buen vehículo en formulaciones líquidas, que presenten buena solubilidad en ella, mientras que se mantenga la estabilidad del principio activo y excipientes.

Se pensó, la aplicabilidad de este tema en la puesta en marcha de una pezonera, (Figura 2). para la administración de fármacos durante la lactancia en el recién nacido. Estaba compuesta de un compartimento, donde se deposita el fármaco con sus excipientes y mediante el paso de la leche materna como vehículo el fármaco es ingerido por el paciente recién nacido.



Figura 7: dispositivo pezonera, donde el vehículo es la leche materna⁽³¹⁾.

En el desarrollo de dispositivos de administración incluyeron chupetes modificados, cañas preparadas donde se depositaba el fármaco en su interior (Figura 3), siendo el agua su vehículo o simplemente una jeringa habitual, esta tecnología se comercializó con el antibiótico claritromicina.



Figura 8: Dispositivo caña⁽³¹⁾.

Otro desarrollo interesante fue la fabricación de plumas de dosificación sólida, que estaban compuestas por una varilla cilíndrica, que incorpora un dispositivo tipo pluma, que permite una dosificación más ajustada de la dosis la cual se ajusta mediante el corte de pequeños comprimidos con una longitud determinada⁽¹⁴⁾.

Los nuevos sistemas de envasado de fórmulas sólidas con el objetivo de mejorar la estabilidad, seguridad y aceptabilidad de los medicamentos. En estos se incluyen calendarios, directrices para la correcta administración que en combinación con la educación y otras estrategias de recordatorio de la toma de la medicación pueden mejorar la adherencia a la medicación⁽¹⁴⁾.

D. Nuevas estrategias de formulaciones farmacéuticas en pediatría:

A continuación, se va a tratar los nuevos enfoques para la administración de fármacos por vía oral apropiado para la edad. Los parámetros enumerados en la tabla 2 se tienen en cuenta para la formulación de estas nuevas estrategias⁽³¹⁾.

1) SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN DE FARMACOS MULTIPARTICULADOS:

Están compuestos de un número concreto de gránulos o microcomprimidos. Las ventajas que presenta este tipo de formulación son:

- El tamaño del gránulo, que es más pequeño, por lo que se facilita la administración de dicho fármaco.
- Es posible una alta flexibilidad de dosis.
- Es sencillo el proceso de enmascaramiento de caracteres organolépticos.
- Biodisponibilidad en el tracto gastrointestinal uniforme, por lo que es altamente reproducible (pero depende de factores intra- e inter-individuales).

- Los excipientes necesarios para su fabricación, son los considerados como seguros según experiencia de uso.
- El proceso de fabricación presenta buen rendimiento.

En cuanto a las limitaciones que presenta este tipo de formulación:

- Presenta una sensación en la boca de arenilla, que puede ser desagradable para algunas personas.
- En necesario su preparación y la reconstitución a priori de la administración.
- Si se administra junto a alimentos o bebidas, se puede ver comprometida su biodisponibilidad.
- Puede ser necesario la utilización de equipos especiales, en el proceso de fabricación y necesidad de desarrollar nuevos envases que se adapten a dicha forma farmacéutica.

En cuanto a la desventaja de sensación de arenilla en la boca, se han propuesto soluciones como la utilización de geles orales en lugar de vehículos gelificantes, para reducir este efecto y facilitar la administración. Los vehículos que se han propuesto han sido agua, leche, jugo o puré de manzana. La administración de fármaco junto a estos vehículos (aspersión) busca el enmascaramiento de las características organolépticas desagradables. Pero esta solución, no es del todo aceptada, ya que al hacer uso de alimentos o bebidas se ve comprometida la seguridad de la forma farmacéutica como son, el no control de la dosis y el impacto sobre la biodisponibilidad del fármaco.

En cuanto a su proceso de fabricación, existen numerosas técnicas para la formulación de fármacos multiparticulados, lo que hacen que el proceso sea sencillo y posible. Algunos ejemplos de ellos son: extrusión-esferonización, lecho fluido de granulación, secado por aspersión, técnicas de microencapsulación. En el caso de la población adulta, estos procesos no se prefieren, es más rentable el proceso de peletización directa, ya que se reducen los costos y la variabilidad del proceso.

El proceso de preparación de productos multiparticulados, incluye etapas

de recubrimiento polimérico, con la finalidad de enmascarar el sabor y producir una liberación controlada.

Estas formulaciones presentan ventajas en cuanto a su presentación y envasado, es posible rellenarlas en capsulas, aunque este tipo de presentación no sería la que se busca para la población pediátrica. Permiten también ser preparados en sobres de dosis única, que permiten dosis más altas que comprimidos y las capsulas. Pueden ser incorporados en dispositivos médicos como cucharas, que contienen una formulación granulada de dosis única, la cual puede ser diseñada o bien para ser dispersado en una bebida antes de la administración o bien sumergido en agua para formar una pasta fácil de administrar⁽³¹⁾.

Por otro lado, se ha visto, que los productos multiparticulados se distribuyen mejor por el tracto gastrointestinal, con menor riesgo de irritación local⁽³¹⁾.

2) COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES

Esta forma farmacéutica está diseñada para disgregarse en la cavidad oral en cuestión de segundos, evitando así la necesidad de ingestión de un comprimido, que pueda ocasionar problemas a la hora de tragar. En algunos casos estos comprimidos pueden disolverse rápidamente evitando incluso la disolución del mismo en agua. Debido a esta flexibilidad en la administración, los pacientes suelen aceptar esta forma farmacéutica de forma general⁽⁶⁾.

Las ventajas que presenta este tipo de formulación son:

- La ingestión de agua es evitable.
- Los pacientes la aceptan con facilidad.
- La prefieren antes que otras formas farmacéuticas convencionales.
- La biodisponibilidad puede mejorarse mediante la absorción bucal.

En cuanto a los inconvenientes que presenta:

- Baja resistencia mecánica.
- Es difícil el enmascaramiento del sabor.
- Presenta dificultad en el diseño de perfiles de liberación controlada.
- Pueden ser necesarios excipientes de seguridad no conocida o poco conocida.
- Embalaje y acondicionamiento especial.
- El tiempo de retención en la boca puede ser crucial para la biodisponibilidad.
- No es posible la incorporación de dosis altas de fármaco.
- Las tecnologías empleadas están sometidas a derechos de propiedad intelectual.

En cuanto a la fabricación de comprimidos bucodispersables hay nuevos enfoques en los métodos a utilizar. Se están investigando procesos de liofilización, compresión directa, moldeo de comprimidos, el tratamiento térmico flash e incluso la tecnología de impresión 3d⁽³¹⁾.

El proceso de disolución rápida en base a un proceso que consta de fabricación, llenado y congelación, ha sido la metodología de formulación más utilizada en la actualidad, sin embargo, la impresión 3d está pisando fuerte como método innovador, ya que puede paliar las desventajas de los procesos de fabricación actuales, como son la baja resistencia mecánica o la incorporación de dosis altas de fármaco en el comprimido⁽³¹⁾.

3) PELICULAS BUCODISPERSABLES.

Este tipo de formulación consiste en matrices poliméricas capaces de disgregarse en la cavidad oral. Se trata de una matriz con un fármaco incorporado fabricado típicamente con el método de moldeo con disolvente. (Figura 4) ⁽³¹⁾.

Las ventajas que presenta este tipo de forma farmacéutica son:

- Dosificación muy flexible.
- No es necesaria el agua para su toma.

- Es muy aceptado por parte del paciente.
- Buena biodisponibilidad.
- Puede conseguirse una fabricación continuada del producto.

En cuanto a las desventajas que presenta este tipo de formulación:

- Es difícil conseguir un buen enmascaramiento del sabor.
- Excipientes de seguridad no conocida o poco conocida se deben utilizar en este tipo de formulaciones.
- Requiere un embalaje especial.
- El tiempo de retención en la boca puede afectar a su biodisponibilidad.
- La uniformidad en la dosis puede ser difícil. Acepta dosis bajas de principio activo.
- Tecnologías de fabricación sometidas a propiedad intelectual basadas en los disolventes a utilizar.



Figura 9: Ejemplos de películas bucodispersables en dosis única (izquierda) y alternativas de envasado de dosis múltiple (derecha)⁽³¹⁾.

Este tipo de formulaciones actualmente son muy utilizadas para administración de vitaminas, suplementos alimenticios, como refrescantes del aliento, antihistamínicos o como supresores de la tos. Este tipo de formulación se prescribe con receta médica en E.E.U.U. para el principio activo ondansertron tanto para adultos como para niños de 4 años de edad.

4) FORMULACIONES MASTICABLES:

Son formulaciones que están diseñadas para ser trituradas en la cavidad oral como comprimidos masticables o goma de mascar. La principal ventaja que presentan es que la fácil administración de la medicación frente a comprimidos convencionales. Por ello y por su forma estética puede ser preferidos por los pacientes. Pero sin embargo presentan la una desventaja similar a los bucodispersables y es la poca flexibilidad de dosis que admite este tipo de formulación siempre en comparación con los comprimidos convencionales⁽³¹⁾.

A continuación, se citan las principales ventajas de las formulaciones masticables:

- No se necesita agua para su administración, evitando el proceso de deglución.
- Los pacientes pueden preferir este tipo de formulaciones frente a las antiguas.
- En cuanto a la biodisponibilidad puede mejorarse mediante la rápida desintegración y disolución.
- La tecnología de fabricación y envasado son sencillas y disponibles.

En cuanto a las desventajas que presenta este tipo de formulación:

- Tiene una baja flexibilidad de dosis.
- El enmascaramiento de las características organolépticas no deseadas es un reto.
- La biodisponibilidad puede verse alterada dependiendo de la capacidad de masticación del paciente, directamente proporcional al tiempo de retención en la boca, ya que se pueden dar casos de sobredosificación.
- Pueden ser necesarios excipientes de seguridad no conocida, por su frecuencia de uso.
- La estabilidad de la forma farmacéutica puede verse comprometida

debido al contenido de agua.

- En cuanto a las tecnologías de uso pueden necesitarse, equipos o accesorios especiales, frente a otros tipos de formulaciones convencionales.

Actualmente, se revisan datos de seguridad sobre este tipo de formulaciones en población pediátrica, ya que al principio hubo bastante polémica acerca de que, no podía ser bien tolerada por esta población, ya que la masticación podía presentar una limitación, sin embargo, los datos disponibles sugieren que las tabletas masticables son seguras y bien toleradas en niños de 2 años de edad. Han surgido complicaciones con el uso de esta forma farmacéutica como es la confusión del paciente pediátricos con este tipo de formulación porque puede ser confundido con un producto alimenticio y puede generar de algún modo un tipo de dependencia a su ingestión.

En cuanto al proceso de fabricación de formulaciones masticables, se realizan de manera similar a los comprimidos orodispersables, típicamente mediante compresión, sin embargo, en este caso no están incluidos agentes disgregantes⁽³¹⁾.

Por otro lado, existen tecnologías patentadas para la preparación de formulaciones masticables. Por ejemplo, la que describe Pulsen y colaboradores, está basada en un modelo de comprimidos donde se evita el uso de agua a elevadas temperaturas. Otros investigadores se basan en el uso de capsulas de gelatina blandas modificadas con la finalidad de inclusión de un agente masticante, proporcionando así las ventajas del uso de las capsulas blandas y evitando de forma simultanea la necesidad de tragar la capsula. Y por último comentar que en la actualidad se ha aplicado la dispensación con éxito de comprimidos de goma de fármacos como fluoruro y clorhexidina.

E. Conclusiones:

- Las formas farmacéuticas convencionales están diseñadas para la

población adulta y adaptadas a sus características fisiológicas y farmacocinéticas. Debido a las diferencias entre este grupo y la población infantil se necesitan estudios específicos con población pediátrica.

- La búsqueda de nuevas formulaciones farmacéuticas en pediatría resulta indispensable para que la población pediátrica reciba el mejor y el más adaptado tratamiento para sus patologías. Las formulaciones para la población pediátrica se deben adecuar a sus características propias y para ello deben contener la dosis adecuada y ser fácilmente administrables. La vía preferente para este grupo de población es la vía oral y, en ese sentido, las nuevas formulaciones deben prestar atención a las características organolépticas y al proceso de deglución.
- Algunas formas farmacéuticas convencionales como las óticas, las oftálmicas y las formulaciones para la piel son las que presentan menos desventajas atendiendo a los cambios fisiológicos que se producen en el organismo en edad de desarrollo. Sin embargo, hay que realizar estudios para optimizar la aceptabilidad en la población infantil y determinar la farmacocinética
- La administración de fármacos en neonatos es complicada y las formulaciones novedosas se centran en el uso de la leche como vehículo. Es por ello que se hace necesario estudiar los procesos LADME de los distintos fármacos en este vehículo
- Para la población infantil los nuevos enfoques de formulación están dirigidos hacia formulaciones bucodispersables o masticables, y nuevos dispositivos de administración que faciliten la ingestión del medicamento Sin embargo su implantación en el sistema de salud es complicada debido a que no son económicamente o materialmente viables.

A pesar de que la medicina personalizada y de que las nuevas formulaciones en pediatría tienen un papel importante en las investigaciones más recientes, sigue siendo una asignatura pendiente y queda todavía una importante necesidad de información basada en la evidencia, para guiar el desarrollo de formulaciones que sean apropiadas y aceptables para la población infantil.

F. Bibliografia:

- Cassano, W. F., Eskenazi, A. E., & Frantz, C. N. (1993). Therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Oncol*, 5(1), 42–52. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8427893> (1)
- Batchelor, H. K., & Marriott, J. F. (2015). Formulations for children: Problems and solutions. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 79(3), 405–418. <https://doi.org/10.1111/bcp.12268> (2)
- Preis, M., & Breitzkreutz, J. (2017). Pediatric Drug Development and Dosage Form Design. *AAPS PharmSciTech*, 18(2), 239–240. <https://doi.org/10.1208/s12249-016-0705-x> (3)
- Shawahna, R. (2016). Pediatric Biopharmaceutical Classification System: Using Age-Appropriate Initial Gastric Volume. *The AAPS Journal*, 18(3), 728–736. <https://doi.org/10.1208/s12248-016-9885-2> (4)
- Van Riet-Nales, D. A., Schobben, A. F. A. M., Vromans, H., Egberts, T. C. G., & Rademaker, C. M. A. (2016). Safe and effective pharmacotherapy in infants and preschool children: Importance of formulation aspects. *Archives of Disease in Childhood*, 101(7), 662–669. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-308227> (5)
- Visser, J. C., Woerdenbag, H. J., Hanff, L. M., & Frijlink, H. W. (2017). Personalized Medicine in Pediatrics: The Clinical Potential of Orodispersible Films. *AAPS PharmSciTech*, 18(2), 267–272. <https://doi.org/10.1208/s12249-016-0515-1> (6)
- Venables, R., Batchelor, H., Hodson, J., Stirling, H., & Marriott, J. (2015). Determination of formulation factors that affect oral medicines acceptability in a domiciliary paediatric population. *International Journal of Pharmaceutics*, 480(1–2), 55–62. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.01.023> (7)
- Venables, R., Stirling, H., Batchelor, H., & Marriott, J. (2015). Problems with oral formulations prescribed to children: a focus group study of healthcare professionals. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 37(6), 1057–1067. <https://doi.org/10.1007/s11096-015-0152-x> (8)

- Tanner, S., Wells, M., Scarbecz, M., & McCann, B. W. (2014). DRUGS: Parents' understanding of and accuracy in using measuring devices to administer liquid oral pain medication. *Journal of the American Dental Association*, 145(2), 141–149. <https://doi.org/10.14219/jada.2013.20> (9)
- Scarpa, M., Paudel, A., Klopogge, F., Hsiao, W. K., Bresciani, M., Gaisford, S., & Orlu, M. (2018). Key acceptability attributes of orodispersible films. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 125(August 2017), 131–140. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.01.003> (10)
- Rood, J. M., Engels, M. J., Ciarkowski, S. L., Wagenknecht, L. D., Dickinson, C. J., & Stevenson, J. G. (2014). Variability in compounding of oral liquids for pediatric patients: A patient safety concern. *Journal of the American Pharmacists Association*, 54(4), 383–389. <https://doi.org/10.1331/JAPhA.2014.13074> (11)
- Rehn, C., Odouard, E., Poncet, F., Cochat, P., Breant, V., & Dode, X. (2018). Facteurs influençant l'acceptabilité des formulations galéniques en pédiatrie – revue de la littérature. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 76(3), 163–171. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2018.01.004> (12)
- Patadia, J., Tripathi, R., & Joshi, A. (2016). Melt-in-Mouth Multi-particulate System for the Treatment of ADHD: A Convenient Platform for Pediatric Use. *AAPS PharmSciTech*, 17(4), 878–890. <https://doi.org/10.1208/s12249-015-0412-z> (13)
- Pabari, R. M., & Ramtoola, Z. (2012). Effect of a Disintegration Mechanism on Wetting, Water Absorption, and Disintegration Time of Orodispersible Tablets. *Journal of Young Pharmacists*, 4(3), 157–163. <https://doi.org/10.4103/0975-1483.100021> (14)
- Nunn, T., & Williams, J. (2005). Formulation of medicines for children. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 59(6), 674–676. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02410.x> (15)
- Nahata MC, A. L. (2008). Extemporaneous Drug Formulations - Penelusuran Google, 30(11). [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(08\)00414-1](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(08)00414-1) (16)

- Linakis, M. W., Roberts, J. K., Lala, A. C., Spigarelli, M. G., Medicott, N. J., Reith, D. M., ... Sherwin, C. M. T. (2016). Challenges Associated with Route of Administration in Neonatal Drug Delivery. *Clinical Pharmacokinetics*, 55(2), 185–196. <https://doi.org/10.1007/s40262-015-0313-z> (17)
- Lajoinie, A., Henin, E., Kassai, B., & Terry, D. (2014). Solid oral forms availability in children: A cost saving investigation. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 78(5), 1080–1089. <https://doi.org/10.1111/bcp.12442> (18)
- Kimura, S. I., Uchida, S., Kanada, K., & Namiki, N. (2015). Effect of granule properties on rough mouth feel and palatability of orally disintegrating tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 484(1–2), 156–162. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.02.023> (19)
- Kalinkova, G. N. (1999). Studies of beneficial interactions between active medicaments and excipients in pharmaceutical formulations. *International Journal of Pharmaceutics*, 187(1), 1–15. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(99\)00176-3](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(99)00176-3) (20)
- Ivanovska, V., Rademaker, C. M. A., van Dijk, L., & Mantel-Teeuwisse, A. K. (2014). Pediatric Drug Formulations: A Review of Challenges and Progress. *Pediatrics*, 134(2), 361–372. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3225> (21)
- Ibrahim, M. A., & Abou El Ela, A. E. S. F. (2017). Optimized furosemide taste masked orally disintegrating tablets. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 25(7), 1055–1062. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2017.04.002> (22)
- Hanning, S. M., Lopez, F. L., Wong, I. C. K., Ernest, T. B., Tuleu, C., & Orlu Gul, M. (2016). Patient centric formulations for paediatrics and geriatrics: Similarities and differences. *International Journal of Pharmaceutics*, 512(2), 355–359. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.03.017> (23)
- Gildon, B. L., Condren, M., Phillips, C., Votruba, A., & Swar, S. (2016). Appropriateness of oral medication delivery devices available in community pharmacies. *Journal of the American Pharmacists Association*, 56(2), 137–140. <https://doi.org/10.1016/j.japh.2016.01.001> (24)

- Casian, T., Bogdan, C., Tarta, D., Moldovan, M., Tomuta, I., & Iurian, S. (2018). Assessment of oral formulation-dependent characteristics of orodispersible tablets using texture profiles and multivariate data analysis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 152, 47–56. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.01.040> (25)
- Breitzkreutz, J. (2008). European perspectives on pediatric formulations. *Clinical Therapeutics*, 30(11), 2146–2154. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2008.11.016> (26)
- Bourgeois, F. T., Murthy, S., Pinto, C., Olson, K. L., Ioannidis, J. P. A., & Mandl, K. D. (2012). Pediatric Versus Adult Drug Trials for Conditions With High Pediatric Disease Burden. *Pediatrics*, 130(2), 285–292. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0139> (27)
- Van Riet-Nales, D. A., Kozarewicz, P., Aylward, B., de Vries, R., Egberts, T. C. G., Rademaker, C. M. A., & Schobben, A. F. A. M. (2017). Paediatric Drug Development and Formulation Design—a European Perspective. *AAPS PharmSciTech*, 18(2), 241–249. <https://doi.org/10.1208/s12249-016-0558-3> (28)
- Visser, J. C., Woerdenbag, H. J., Hanff, L. M., & Frijlink, H. W. (2017). Personalized Medicine in Pediatrics: The {Bibliography}Clinical Potential of Orodispersible Films. *AAPS PharmSciTech*, 18(2), 267–272. <https://doi.org/10.1208/s12249-016-0515-1> (29)
- Lajoinie, A., Henin, E., Kassai, B., & Terry, D. (2014). Solid oral forms availability in children: A cost saving investigation. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 78(5), 1080–1089. <https://doi.org/10.1111/bcp.12442> (30)
- Lopez, F. L., Ernest, T. B., Tuleu, C., & Gul, M. O. (2015). Formulation approaches to pediatric oral drug delivery: benefits and limitations of current platforms. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 12(11), 1727–1740. <https://doi.org/10.1517/17425247.2015.1060218> (31)