



**UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE FARMACIA**



**TRABAJO FIN DE GRADO  
GRADO EN FARMACIA**

# **Consideraciones en el desarrollo galénico de formulaciones pediátricas por vía oral: palatabilidad, adecuada elección de excipientes y formas de dosificación.**

**M<sup>a</sup> Dolores Antolín Miró**

Sevilla, nueve de septiembre de 2019

**Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica**

**Tutora:** Prof. Dra M<sup>a</sup> Rosa Jiménez-Castellanos Ballesteros

**Tipología:** Trabajo Fin de Grado Bibliográfico

## **Agradecimientos**

A la Prof. Dra. M<sup>a</sup> Rosa Jiménez-Castellanos Ballesteros por su inestimable colaboración.

# Índice

Resumen y Palabras Clave	
Español.....	5
Figuras.....	6
Introducción .....	7
Objetivos.....	9
Metodología.....	9
Resultados y Discusión.....	10
Palatabilidad.....	10
Sacarosa.....	10
Edulcorantes sintéticos.....	11
Pellets.....	11
Técnicas de complejación.....	11
Dispersión sólida.....	12
Efecto salino negativo.....	12
Recubrimiento.....	12
Excipientes.....	12
Propilenglicol.....	14
Alcohol bencílico.....	14
Antioxidantes.....	14
Aceite de cacahuete.....	15
Lactosa.....	15
Edulcorantes.....	15

Surfactantes.....	16
Aditivos “número E”.....	16
Formas de dosificación .....	17
Biberón Medibottle.....	17
Chupete modificado.....	18
Cuchara.....	19
Pajita.....	19
Jeringa.....	20
Formulaciones.....	21
Dispositivo “ The Shaker” de Loulla.....	22
Sistemas Orodispersables.....	23
Cápsulas de disgregación rápida.....	24
Mini-comprimidos.....	25
Micropartículas.....	26
Conclusiones.....	29
Referencias Bibliográficas.....	31

## Resumen

Es preocupante que la falta de formulaciones de medicamentos pediátricos para muchas enfermedades infecciosas comunes sea la causa de muertes en la población infantil. Pero incluso aun cuando existan formulaciones pediátricas, su disponibilidad en entornos clínicos puede ser variable debido al amplio rango de dosis que se requieren. Para abordar estos problemas, la solución que se encuentra es modificar los medicamentos destinados a adultos, manipulando físicamente la forma de dosificación con el objetivo de lograr la dosis necesaria para la administración. A ello se unen otros problemas específicos de los medicamentos infantiles, que se abordan con detenimiento en este trabajo. Así, el sabor no es un parámetro que se tenga muy en cuenta a la hora de designar nuevos fármacos para su desarrollo pediátrico, y por tanto de la aceptabilidad del medicamento por esta población, siendo conocido que la percepción del gusto de los fármacos es diferente entre adultos y niños, e incluso entre estos. Analizamos las estrategias de formulación que bien solas o en combinación se están usando para enmascarar el sabor amargo de los fármacos. Un segundo problema en el desarrollo de una formulación pediátrica se centra en la selección de excipientes, ya que algunos de ellos aceptables en formulaciones para adultos pueden no ser apropiados para uso pediátrico, debido al déficit metabólico de esta población. Se comentan los problemas que ocasionan en los niños, excipientes de uso frecuente en medicamentos. Finalmente, no es fácil la selección de una forma de dosificación apropiada para cada edad del niño. Así mientras, las formas orales líquidas son aceptables para toda la población pediátrica desde su nacimiento, la capacidad de tragar condiciona la administración de las formas sólidas, constituyendo los sistemas multiparticulares alternativas para la administración desde los seis meses de edad.

**Palabras Clave:** Pediatría, Formas de dosificación orales, Palatabilidad, Excipientes, Formulaciones pediátricas, Medicamentos esenciales para los niños

## FIGURAS

<b>Fig. 1.-</b> Sistema de liberación de medicamentos Medibottle.....	18
<b>Fig. 2.-</b> Chupete cargado con fármaco.....	18
<b>Fig. 3.-</b> Dispositivo de administración en forma de cuchara.....	19
<b>Fig. 4.-</b> Dispositivo con forma de pajita.....	19
<b>Fig. 5.-</b> Dispositivo tipo jeringa.....	20
<b>Fig. 6.-</b> Diseño de una jeringa de dosificación.....	21
<b>Fig. 7.-</b> Formulaciones placebo orales.....	21
<b>Fig. 8.-</b> Formulaciones (comprimidos, polvo, suspensión, jarabe).....	22
<b>Fig. 9.-</b> Dispositivo “The Shaker” de Loulla.....	23
<b>Fig. 10.-</b> Minicomprimidos.....	25
<b>Fig. 11.-</b> Tecnologías para obtener micropartículas.....	26
<b>Fig. 12.-</b> Formas de administración de micropellets.....	27

## INTRODUCCIÓN

Según las estimaciones de UNICEF, 60 millones de niños menores de 5 años morirán entre 2016 y 2030. Esta asombrosa estadística se debe, en parte, a la falta de formulaciones de medicamentos pediátricos para muchas enfermedades infecciosas comunes que, a su vez, causan la mayoría de estas muertes. Incluso cuando existen formulaciones pediátricas, su disponibilidad en entornos clínicos puede ser variable; es decir, las formulaciones apropiadas para la edad pueden no estar disponibles comercialmente para proporcionar el amplio rango de dosis requeridas para uso neonatal y pediátrico (Richey et al., 2017). Por ello, los pediatras están obligados a prescribir utilizando la evidencia limitada disponible. Y por su parte, los trabajadores de la salud y/o cuidadores a menudo se ven obligados a dispensar medicamentos para adultos con instrucciones sobre cómo lograr la dosis pediátrica deseada. Es decir, para abordar estos problemas, modifican los medicamentos de forma rutinaria, manipulando físicamente la forma de dosificación con el objetivo de lograr la dosis necesaria para la administración. Se procede, pues, a la alteración física o modificación de la forma de dosificación del fármaco, por parte del cuidador, con el fin de extraer y administrar la proporción requerida de la dosis del principio activo o para facilitar su administración, lo más frecuente por adición de alimentos o líquidos (Ernest et al., 2012).

El uso de medicamentos de esta manera puede llevar a una dosificación inexacta que resulta en una eficacia potencialmente reducida (debido a la baja dosis) y / o problemas de seguridad (debido a dosis excesivas) (Adams et al., 2012).

Esto es importante a considerar, ya que los perfiles de eficacia y efectos adversos de los medicamentos varían a lo largo de la infancia. Además, hay cambios significativos relacionados con la edad en la actividad farmacodinámica y farmacocinética de muchos fármacos, lo que puede estar relacionado con cambios fisiológicos (expresiones diferenciales de las enzimas citocromo P450 o de filtración glomerular variable en diferentes edades, por ejemplo) y psicológicos (aumento de la autonomía y percepción del riesgo en la adolescencia).

Esto significa que hay una creciente población que está en riesgo de sufrir las consecuencias de la exposición temprana a largo plazo a los agentes nefrotóxicos, ya que el riñón es un órgano particularmente vulnerable al daño. Así, los episodios de lesión renal aguda inducida por fármacos en niños y bebés se deben principalmente a

fármacos antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos o agentes quimioterapéuticos (Oni et al., 2017).

Por todo ello, la Organización Mundial de la Salud en 2007 encabezó una campaña mundial para crear conciencia y acelerar las acciones para abordar la necesidad de mejorar la disponibilidad y el acceso a medicamentos seguros y específicos para todos los niños menores de 12 años. A pesar de ello, incluso aun cuando se hayan comercializado formulaciones apropiadas para la edad, la necesidad de manipulaciones es evidente ya que el desarrollo de medicamentos no puede tener en cuenta todas las circunstancias posibles de la administración de medicamentos. Estas manipulaciones además de requerir mucho tiempo pueden ser inexactas y los efectos sobre la estabilidad y biodisponibilidad del medicamento pueden ser desconocidos. Por lo tanto, es posible administrar inadvertidamente dosis tóxicas o sub-terapéuticas. Además, también pueden aumentar el riesgo de errores de medicamentos porque se requieren cálculos para determinar la cantidad a administrar. Estos errores de cálculo de dosis en el punto de administración se han identificado como el tipo más común de error de medicación en pacientes neonatales y pediátricos (Richey et al., 2017).

Como consecuencia de todo ello, las compañías farmacéuticas están obligadas a presentar planes de investigación pediátrica para todas las nuevas entidades químicas, de forma que, si se demuestra que esta es útil para esta población, la compañía farmacéutica deberá desarrollar y comercializar productos adecuados para ellos. Sin embargo, los niños generalmente son una población más heterogénea que los adultos en términos de peso, área superficial y desarrollo, parámetros fundamentales utilizados para las decisiones de dosificación de un fármaco. La consecuencia de esta heterogeneidad es que las formulaciones pediátricas están más fragmentadas en términos de contenido de fármaco que las utilizadas en adultos. Para agravar la situación, si una compañía decidiera centrarse en formulaciones de dosis orales sólidas (p. ej., mini-comprimidos), no serían viables para niños muy pequeños. Por el contrario, si un fabricante decidiera a favor de las formulaciones líquidas, los volúmenes requeridos para los niños más pequeños podrían ser excesivamente pequeños o grandes si solo se produjera una formulación única (Bar-Shalom, 2014).

Es por ello que compañías farmacéuticas que desarrollan medicamentos con nuevas indicaciones terapéuticas, aun reconociendo durante mucho tiempo la necesidad de medicamentos pediátricos, consideran que los estudios clínicos en niños son una opción poco atractiva, no viable o no rentable. Incluso aunque existen algunos



incentivos para alentar a la industria de genéricos a realizar más investigaciones o a desarrollar nuevas formas de dosificación pediátrica en productos más antiguos, la industria de genéricos no tiene antecedentes de investigación innovadora a la que recurrir (Ernest et al., 2007).

## OBJETIVOS

A la vista de lo anteriormente reseñado, nos ha parecido interesante realizar nuestro Trabajo Fin de Grado, en esta temática y con un doble objetivo.

En primer lugar, abordar de una parte, dos aspectos que son necesarios considerar a la hora de elaborar cualquier medicamento, pero de forma especial si este va destinado a niños, como son:

a.- la palatabilidad del medicamento, puesto que va a condicionar enormemente su aceptabilidad por los niños y,

b.- los excipientes que se vayan a incorporar en el medicamento pediátrico, ya que pueden mostrar problemas de seguridad.

En segundo lugar, abordaremos qué avances se han logrado para la población pediátrica en las formas de dosificación oral.

## METODOLOGÍA

La búsqueda bibliográfica se inició con la lectura de algunos artículos que nos facilitó nuestra Tutora. Ello nos permitió iniciar nuevas búsquedas que se han basado en la consulta de fuentes de bases de datos bibliográficos. Entre los recursos bibliográficos electrónicos se han consultado “PubMed” (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) y la plataforma “ScienceDirect” (<https://www.sciencedirect.com/>), así como el buscador “Google” (<https://www.google.es/>) fundamentalmente para obtener alguna ilustración.

Para buscar los artículos científicos se ha seguido el mismo protocolo. Primero se introdujeron las palabras clave de manera conjunta o bien en búsquedas diferentes: “pediatrics”, “oral dosage forms”, “pediatric formulations”, “palatability”, “excipients” “essential medicines for children”. Tras esta búsqueda se obtuvieron gran cantidad de documentos que filtramos seleccionando los más actuales y eligiendo únicamente artículos generales sobre formas de dosificación en pediatría. En algunos artículos se

encontraron referencias muy interesantes a otros artículos de años anteriores que también han sido revisados y utilizados.

Las figuras se obtuvieron bien de los artículos originales, bien por imágenes de búsqueda en Google.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **A.- Palatabilidad (sabor)**

Un número significativo de fármacos que se encuentran actualmente en el mercado o en fase desarrollo tienen propiedades organolépticas deficientes que, a menos que se formulen adecuadamente, pueden ser muy desagradables. Por lo tanto, el enmascaramiento del sabor se ha convertido en una parte importante del proceso de desarrollo de una formulación si se quiere conseguir su aceptabilidad y garantizar el cumplimiento del paciente y, tanto más, si va destinado a los niños.

Sin embargo, el sabor no es un parámetro que se tenga muy en cuenta a la hora de designar nuevos fármacos para su desarrollo, por diferentes razones (Cram et al., 2009):

1.- Los criterios de selección más relevantes son la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia del fármaco, que se basan en pruebas no clínicas y propiedades fisicoquímicas como solubilidad, permeabilidad, estabilidad y cristalinidad.

2.- Faltan técnicas sólidas y fiables para la detección temprana del sabor de fármacos con datos de toxicidad limitados.

3.- La comprensión actual de las relaciones estructura-gusto de las moléculas farmacéuticamente activas es limitada.

Es por ello que, cuando se inicia el desarrollo de formulaciones pediátricas, el formulador generalmente no tiene información o es muy limitada sobre el sabor del fármaco. Por lo tanto, es difícil evaluar si es necesario y en su caso qué tipo de enmascaramiento del sabor es requerido. Esto enfatiza la necesidad de generar datos del gusto en una etapa temprana para dirigir el desarrollo de la formulación pediátrica. El problema está en que se ha demostrado que la percepción del gusto de los fármacos es diferente entre adultos y niños y probablemente entre niños sanos y enfermos (Doty et al., 2008). Por lo que, idealmente, el gusto debería evaluarse en niños. Sin embargo, cuestiones éticas no facilitan estos estudios de sabor en niños sanos.

La **adición de sacarosa** es el procedimiento más conocido para mejorar la palatabilidad, considerándose pues un ingrediente importante en la formulación de jarabes pediátricos, debido a su alto poder edulcorante y bajo costo. Sin embargo, su uso puede inducir caries dental, enfermedad crónica más común de la infancia, que se considera un problema de salud pública. Por otro lado, los **edulcorantes sintéticos** como el aspartamo, el ciclamato, la sacarina, el sorbitol, el xilitol y la sucralosa se han empleado en gran medida para dietas especiales: pacientes diabéticos o con fines de pérdida de peso (Filho et al., 2018). A pesar de que estos compuestos dulces se utilizan como alternativa al reemplazo de azúcares y brindan algunos beneficios especialmente en el aspecto sensorial, se clasifican como no nutritivos, señalándose además que su ingestión continua puede provocar problemas de salud debido a un trastorno metabólico (Pepino, 2015).

Por todo ello, se han propuesto otras estrategias de formulación solas o en combinación para enmascarar el sabor amargo de un fármaco. Así, Vaassen et al. (2012) proponen la **utilización de pellets**, por distintas razones:

- a) estrecha distribución de tamaño.
- b) buenas propiedades de flujo y aspecto uniforme.
- c) tiempos de tránsito gastrointestinal altamente reproducibles.
- d) bajas irritaciones locales.
- e) riesgo de descarga de dosis reducida y,
- f) administración conjunta con alimentos o zumos.

Keating et al. (2018) utilizan la técnica de extrusión por fusión en caliente con el fin de desarrollar formulaciones de isoniazida que enmascararan su sabor, utilizando dos polímeros con diferentes propiedades físico-químicas Soluplus<sup>®</sup> y Eudragit<sup>®</sup> E-PO. Este último ya había sido utilizado previamente por Kayumba et al. (2007) con éxito para pellets de sulfato de quinina. Las formulaciones basadas en Eudragit E-PO tenían una mejor eficacia de enmascaramiento del sabor debido al hecho de liberar significativamente menos isoniazida en la boca.

Con un doble objetivo obtener sistema de liberación modificada al tiempo que enmascarar el mal sabor, Rahman et al (2012) proponen, para el desarrollo de formas de dosificación adecuadas para uso pediátrico, la **técnica de complejación** por evaporación de solvente (metanol), la cual aplican al fármaco maleato de bromfeniramina (antihistamínico) con el ácido tánico (TA) (1:7-1:1). Esta técnica permitió mantener de manera efectiva una correcta liberación del principio activo al

disminuir su solubilidad, al tiempo que ocultar el sabor amargo del mismo. Por su parte, Agresti et al. (2008) proponen la complejación de la difenhidramina, (antihistamínico) con el péptido -ácido poliglutámico alfa helicoidal- debido a sus características biodegradables y biocompatibles, tanto para la administración de fármacos, el enmascaramiento del sabor y la mejora de la estabilidad de los mismos, dado que estas características pueden conseguirse ajustando tanto las secuencias como las estructuras secundarias del péptido. Otra técnica de complejación, esta vez utilizando la beta ciclodextrina (CD), fue utilizada por Nieddu et al. (2014) con el fin de enmascarar las propiedades organolépticas desagradables del timolol. Los resultados in vivo demuestran que el fármaco se absorbe rápidamente, debido a la presencia de CD, y se elimina lentamente. En consecuencia, mantiene una adecuada vida media, lo que podría permitir un número muy bajo de administraciones diarias.

Las suspensiones orales en polvo son preferidas por muchos pacientes (niños, ancianos y bebés) frente a cápsulas o comprimidos, debido a su facilidad para ser tragadas, su flexibilidad en la administración y su estabilidad, a la vez que se enmascara el sabor desagradable por tratarse de partículas no disueltas. Por ello, Du et al. (2013) utilizan una **dispersión sólida** aplicando el método de fusión para obtener una suspensión polvo del antibiótico Cefuroxima axetilo consiguiendo no solo enmascarar el sabor amargo, sino también aumentar la velocidad de disolución del fármaco insoluble en agua y, por consiguiente, su biodisponibilidad oral. Por su parte, Sivanewari et al. (2016) enmascaran el sabor amargo formando un complejo fármaco-resina en estado sólido, y posteriormente formulada como una suspensión oral.

Yoshida et al. (2008; 2009) proponen un curioso sistema basado en el **efecto salino negativo** de una sal sobre la solubilidad en agua de polímeros solubles. Para ello elaboran un sistema multiparticular constituido por un núcleo de fármaco (acetaminofeno), una capa que contiene sales (carbonato sódico) y polímeros solubles en agua (hidroxipropilmetilcelulosa) y, una capa de control de la penetración de agua que contiene materiales insolubles en ella (carbonato sódico). Demuestran que la concentración de sal es la que controla la liberación de principio activo, de forma que si esta es alta hay un largo tiempo de demora en la liberación y por tanto en el enmascaramiento del sabor (paso por la boca), pero si esta es baja la liberación es inmediata, y consecuentemente aparece el sabor amargo.

Con el fin de evitar la degradación hidrolítica de p.a. y por tanto asegurar su estabilidad al tiempo que enmascarar el sabor amargo de los fármacos, Joshi y Petereit

(2013) y Keser et al. (2018) proponen el **recubrimiento del núcleo** (minicomprimidos) con una película mediante el uso de polímeros. Mientras los primeros señalan como los de mayor eficaz protección contra la humedad y el enmascaramiento del sabor sin influir en la liberación del fármaco en los fluidos gástricos, a los polímeros catiónicos insolubles en agua, los segundos proponen polímeros pH dependientes (Eudragit E PO<sup>®</sup>) con el fin de proteger al fármaco en el pH neutro de la boca, mientras que permiten la liberación completa del acetaminofeno en el pH bajo del estómago. Ghimire et al. (2018) proponen recientemente un nuevo copolímero de metacrilato de metilo y metacrilato de dietil aminoetilo (Kollicoat<sup>®</sup> Smartseal 100P) secado por pulverización que muestra solubilidad dependiente del pH. Permanece insoluble a un pH alto (en la boca) pero se disuelve a un pH bajo (en el estómago), lo que lo hace ideal para aplicaciones de enmascaramiento del sabor.

## **B.- Excipientes**

"Excipere" es una palabra derivada del latín cuyo significado es "mezclar" o "reunir". Los excipientes forman parte de casi todos los medicamentos desempeñando un papel fundamental para conferir forma, volumen y consistencia a la preparación farmacéutica garantizando una administración más fácil, facilitando la localización de la sustancia activa en un lugar anatómico apropiado con el fin de ejercer su acción y mostrar buena biodisponibilidad, asegurar la estabilidad y conservación del fármaco o favorecer el cumplimiento de dosificación mejorando el sabor y el aroma de los principios activos, entre otras cosas (Fabiano et al., 2011).

Debido a su falta de acción farmacológica, los excipientes siempre se han considerado agentes inertes y, por este motivo, su importancia se ha subestimado en gran medida. Sin embargo, hoy día se sabe que pueden mostrar problemas de seguridad debido a complicaciones de toxicidad específicos, reacciones alérgicas e intolerancias. Además, se ha observado la existencia de posibles interacciones farmacológicas entre los excipientes y los principios activos, que pueden ocurrir como consecuencia de transformaciones químicas y / o físicas (Fabiano et al., 2011). Es por ello por lo que la selección de excipientes es un paso crítico en el desarrollo de una formulación pediátrica, ya que ciertos excipientes aceptables en formulaciones para adultos pueden no ser apropiados para uso pediátrico.

Aunque hay una gran cantidad de datos de toxicidad que podrían ayudar a comprender mejor y resaltar estas trabas, el problema es que con frecuencia estos datos se encuentran dispersos en las fuentes de información (Salunke et al., 2013). Por ello, no siempre es útil un simple “Sí” o “No” al determinar si un excipiente es seguro para usar en una formulación pediátrica. Es necesario valorar un contexto de aplicación, en lugar de simplemente permitir o prohibir el uso del excipiente. Por eso, la evaluación de los riesgos derivados de un excipiente requiere una comprensión de las relaciones entre la dosis administrada y su exposición (farmacocinética) y entre la exposición y su respuesta (farmacodinámica) (Buckley et al., 2018).

La toxicidad de los excipientes en niños se atribuye principalmente a la insuficiente capacidad metabólica en los primeros meses de vida, siendo la mayoría de los excipientes con riesgos toxicológicos utilizados para formulaciones líquidas de medicamentos (Breitkreutz y Boos, 2007).

A continuación, se describen algunos ejemplos.

El **propilenglicol** (PG) es un solvente general con propiedades antimicrobianas usadas en una amplia gama de preparaciones farmacéuticas. Las dosis altas de PG se han asociado con eventos adversos cardiovasculares, hepáticos, respiratorios y con efectos tóxicos en el sistema nervioso central en recién nacidos y lactantes (Arunanatham y Genel, 1978). Sin embargo, el tratamiento a corto y medio plazo de los pacientes pediátricos con una solución que contiene propilenglicol para infusión intravenosa se ha considerado clínicamente justificado cuando se necesita un tratamiento urgente o cuando no sean posibles otras vías de administración. Ahora bien, los problemas de seguridad relacionados con el aclaramiento metabólico y renal limitado en neonatos y niños pequeños obliga a monitorizar la toxicidad potencial del propilenglicol en estudios en niños, particularmente en pacientes neonatos a término y prematuros (Buckley et al., 2018).

El **alcohol bencílico** (AB), solvente de uso común, puede provocar acidosis metabólica, convulsiones y jadeo en recién nacidos. La dilución de las soluciones de nebulización con solución salina conservada con AB también se ha asociado con complicaciones respiratorias y muerte en recién nacidos (Brown et al., 1982; Gershanik et al., 1982).

Los **antioxidantes** como los sulfitos y los conservantes bactericidas como el cloruro de benzalconio se han asociado con un broncoespasmo en niños asmáticos después de haber inhalado sus medicamentos. Los sulfitos se han considerado como

posibles responsables de la aparición de síntomas como sibilancias, disnea y opresión en el pecho en niños asmáticos (Koepke et al., 1984). El cloruro de benzalconio se encuentra con frecuencia en soluciones del nebulizador de beclometasona pudiendo causar broncoconstricción prolongada (Miszkiel et al., 1988), siendo otras fuentes importantes de exposición de este excipiente en niños en medicamentos tópicos como la solución salina nasal, los corticosteroides nasales y las soluciones descongestionantes nasales (Fabiano et al., 2011).

El **aceite de cacahuete** se utiliza como aditivo alimentario y como disolvente en inyecciones intramusculares. También se encuentra en varias formulaciones tópicas, como las preparaciones para la piel que se usan comúnmente en bebés para la prevención y el tratamiento de la dermatitis del área genital. Se ha sugerido que el uso de productos que contienen aceite de cacahuete en la infancia puede llevar a episodios posteriores de hipersensibilidad y, por lo tanto, debe suspenderse (Fabiano et al., 2011).

La **lactosa**, ampliamente presente en las fórmulas de alimentación infantil y, en las preparaciones farmacéuticas, se utiliza como diluyente en comprimidos, cápsulas y en polvos liofilizados, como edulcorante en formulaciones líquidas y como vehículo en productos de inhalación de polvo seco. Un niño intolerante a la lactosa puede presentar síntomas gastrointestinales cuando toma un medicamento que la contiene (Fabiano et al., 2011).

Como ya se mencionó anteriormente, el uso de **edulcorantes** es particularmente importante en las formulaciones pediátricas, si bien también hay que restringir su uso. Así, la ingesta medicinal de sorbitol en la población infantil se ha asociado con trastornos del tracto gastrointestinal, sobre todo diarrea y malabsorción (Duro et al., 2002). Las preparaciones concentradas de sacarosa pueden causar condiciones locales favorables para estimular la formación de caries en los dientes (Peres et al., 2005). Además, el uso de medicamentos que contienen edulcorantes naturales debe limitarse estrictamente o evitarse totalmente en niños y adolescentes afectados por diabetes mellitus tipo 1 (Standing y Tuleu, 2005). El aspartamo es un péptido del ácido aspártico y un metiléster de fenilalanina utilizándose como edulcorante en cápsulas masticables y formulaciones líquidas. El aspartamo es una fuente de fenilalanina y, por lo tanto, no indicado en niños afectados por fenilcetonuria y, particularmente, en pacientes con una dieta restringida en fenilalanina, en la que el uso crónico de productos que contienen aspartamo puede causar un aumento significativo de las concentraciones sanguíneas de este aminoácido (Stegink et al., 1990).

Aunque Hoover y Strasser (1980) señalaron que el uso de edulcorantes en general, y la sacarina en particular, podría estar asociado con un mayor riesgo de desarrollar cáncer, sobre todo el cáncer de vejiga, sin embargo, los estudios no han encontrado ninguna asociación estadísticamente significativa. Sí se ha demostrado la existencia de reacciones cruzadas entre la sacarina y las sulfonamidas ocasionando en los niños reacciones adversas dermatológicas (urticaria, prurito, dermatitis y fotosensibilidad). Además de otras reacciones sistémicas como irritabilidad, insomnio, y estrabismo (Fabiano et al., 2011).

El docusato de sodio, un **surfactante** aniónico, se usa ampliamente en preparaciones farmacéuticas como agente humectante, adyuvante de la disolución y como laxante y suavizante fecal. Sin embargo, los niveles de docusato de sodio deben controlarse estrictamente en los medicamentos para prevenir incidencias no deseadas de diarrea, especialmente en bebés. Los ésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitán (polisorbatos 20, 40 y 60) se utilizan como agentes emulsionantes, tensioactivos no iónicos, agentes solubilizantes, humectantes, dispersantes y agentes de suspensión. Los polisorbatos se consideran generalmente como materiales no tóxicos y no irritantes; sin embargo, se han asociado con eventos adversos graves, incluidas algunas muertes, en neonatos a los que se les administraron preparaciones intravenosas de vitamina E (Ernest et al., 2007)

Finalmente, las formulaciones farmacéuticas contienen una gran cantidad de aditivos diferentes, los llamados **aditivos "número E"** debido al método de numeración estándar internacional utilizado para identificarlos. Los aditivos "número E" incluyen colorantes, conservantes, estabilizantes, antioxidantes. Se ha señalado que la funcionalidad inmadura de los órganos y sistemas en la infancia no siempre puede garantizar su eliminación eficaz, además de producir alergias infantiles (Fabiano et al., 2011).

Por lo tanto, en situaciones donde el riesgo de un excipiente no puede caracterizarse adecuadamente antes del uso en pacientes pediátricos pero su empleo no se puede evitar ya que el beneficio terapéutico del resto de componentes es suficiente, se debe proceder con cuidado y evaluar la seguridad del excipiente en el entorno clínico (Buckley et al., 2018).



## C.- Formas Farmacéuticas

Durante décadas, las formas de dosificación líquidas orales, como los jarabes y las suspensiones, se han considerado como el tipo más favorable de forma de dosificación para administrar medicamentos a niños pequeños. Sin embargo, los medicamentos orales líquidos pueden tener desventajas, como mal sabor, problemas de envasado o de condiciones de almacenamiento, rechazo del líquido por parte del niño, excipientes potencialmente tóxicos, riesgos de errores de dosificación, altos costos, etc. (Lajoinie et al., 2015).

Los criterios de elección para una forma farmacéutica oral en pediatría son (Lajoinie et al., 2015):

- .- Aceptabilidad por parte del niño, un criterio clave que influye directamente en el cumplimiento de la medicación.
- .- Dosis adaptadas a su uso en pediatría.
- .- Facilidad de uso (preparación, administración) con un impacto mínimo en el estilo de vida del niño.
- .- Eficiencia y seguridad (excipientes, estabilidad, errores de administración).
- .- Facilidad de desarrollo para la industria farmacéutica con un costo aceptable.

siendo las limitaciones que podrían explicar la impopularidad de formas farmacéuticas sólidas orales en pediatría:

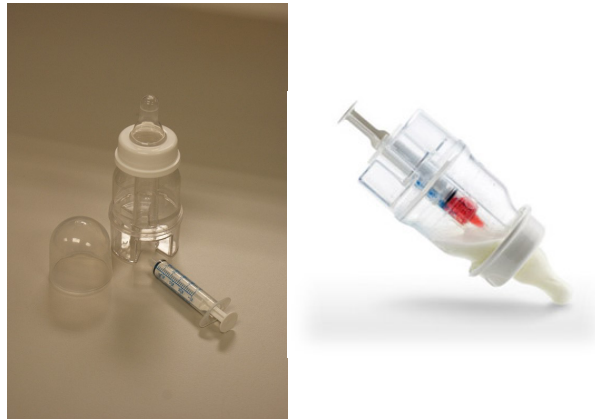
- .- Dificultad de los niños pequeños para tragar (comprimidos) y
- .- Falta de flexibilidad de dosis de las formas sólidas en comparación con las líquidas.

Pasamos, seguidamente, a describir las formas farmacéuticas, más interesantes, para administración oral en pediatría.

Entre las formas de administración para la población más infantil, recogemos en la Fig. 1 **el biberón Medibottle®** que es un sistema destinado a bebés o niños pequeños.

Consiste en un biberón convencional con un dispensador con émbolo que se desplaza hacia el centro de la botella. El biberón se llena con leche u otra bebida, y el dispensador con la dosis del medicamento se inserta posteriormente en la botella. Mientras el bebé está bebiendo, el émbolo del dispensador queda presionado y produce

un chorrito de medicamento líquido cada pocos sorbos de leche o de la bebida. De esta forma el bebé se toma su medicación enmascarada con la leche (Walsh et al. 2011).



**Figura 1.-** Sistema de liberación de medicamentos Medibottle® (Savi Baby, USA) (<http://www.medibottle.com/home.html>) (Walsh et al., 2011).

En lugar del biberón se puede usar también un **chupete modificado** con un reservorio donde se coloca la dosis del medicamento, de forma que el bebé o niños en edad preescolar reciben la medicación a medida que va succionando el chupete (Fig. 2). Este sistema de administración tiene el inconveniente de que puede resultar dificultoso el llenado del reservorio con la dosis necesaria y sólo es apto para pequeños volúmenes de dosificación (Walsh et al., 2011).



**Figura 2.-** Chupete cargado con fármaco para el suministro constante de nistatina a la cavidad oral (Mykindex™, Bioglan (Breitkreutz y Boss, 2007), y dispensador de medicamentos para bebés (Mothercare, England) (Walsh et al., 2011).

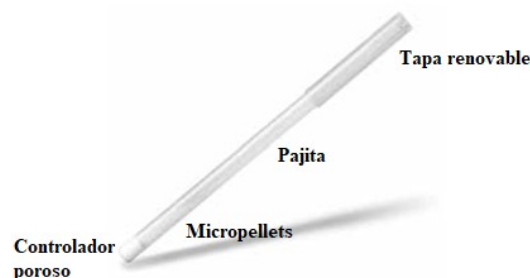
(<http://www.mothercare.es/media/catalog/product/cache/1/image/9df78eab33525d08d6e5fb8d27136e95/5/0/5021468880374.JPG>).

La tecnología Parvulet de Egalet (Fig. 3) está constituida por una **cuchara con una dosis de medicamento** seco cubierta por una funda de plástico perforada que permite la entrada de líquido. Es un mecanismo diseñado para que, al ser sumergido en agua, el contenido seco se empape y se hinche, formándose una pasta y esta pueda ser administrada al paciente al retirar la funda (Walsh et al., 2011).



**Figura 3.-** Dispositivo de administración en forma de cuchara con una funda de recubrimiento, la cual se sumerge en agua para formar una pasta lista para tomar. (Sandoz, Alemania) (Walsh et al., 2011).

La empresa Grünenthalwe desarrolló un dispositivo de administración oral cuyo principio básico es una pajita llena de granulados farmacéuticos (Fig. 4). Cuando se va a administrar el medicamento, el niño elige su bebida favorita y, simplemente sorbe el medicamento precargado en la pajita.

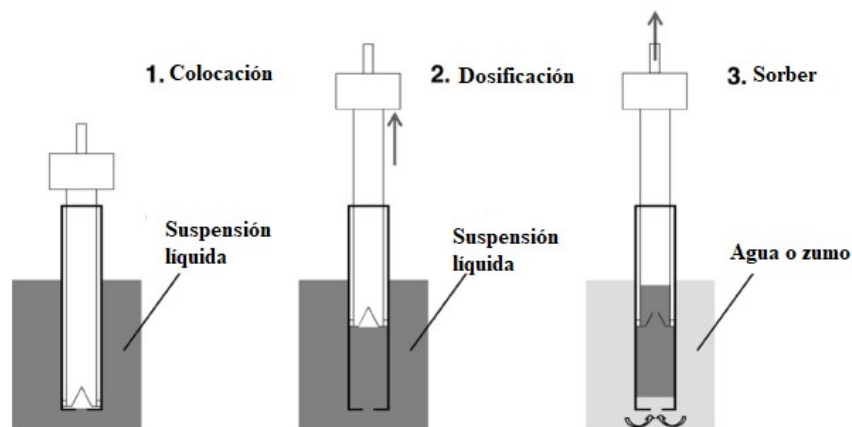


**Figura 4.-** Dispositivo de administración de granulados farmacéuticos, que se utiliza como una pajita. 1. Tapón de cierre moldeado por inyección. 2. Paja de beber. 3. Controlador poroso. 4. Micropellets recubiertos (Breitkreutz y Boos, 2007; Erhard et al., 2012).

Su manejo es fácil ya que es habitual que los niños, por diversión, quieran una pajita para tomar su bebida favorita. Este dispositivo está indicado especialmente para niños mayores de tres años. Por otra parte, no se produce fallo en la dosificación pues la

pajita está ya precargada, al tiempo que este dispositivo permite la aplicación de diferentes productos farmacéuticos utilizando diferentes colores de pajita, y combinándolo opcionalmente con etiquetas impresas.

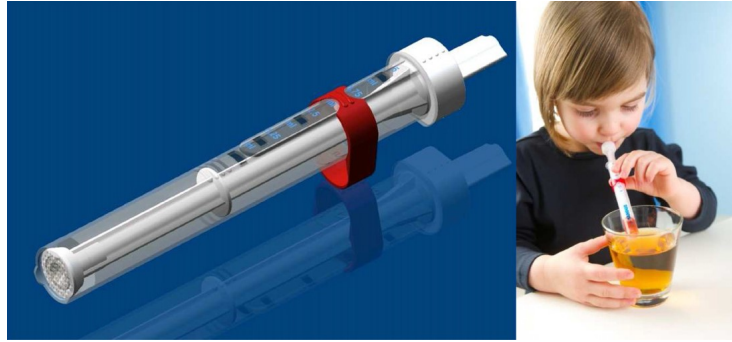
La empresa SANDOZ utiliza esta idea de la pajita, pero en lugar de incluir granulados sólidos, incluye medicamentos líquidos de dosificación exacta, repetida y reproducible. Después de grandes esfuerzos e ingeniosidad, desarrollaron una **jeringa** (Fig. 5 y 6), que también se puede utilizar como una pajita.



**Figura 5.-** Procedimiento de aplicación de la jeringa. Primero, la jeringa se pone en contacto con una suspensión farmacéutica líquida (1. Colocación). Luego, el producto farmacéutico se dosifica en la jeringa tirando del pistón (2. Dosificación). Posteriormente, la jeringa con la dosis se coloca en un vaso con la bebida favorita del niño, p. ej. agua o zumo, y el medicamento se toma sorbiendo a través de la boquilla situada en la parte superior del pistón (3. Sorber) (Erhard et al., 2012).

Para su uso se ajusta la dosis prescrita con el anillo de plástico circundante. Seguidamente, la jeringa se pone en contacto con una suspensión farmacéutica líquida. A continuación, el producto farmacéutico se dosifica en la jeringa tirando del pistón.

Posteriormente, la jeringa se coloca en un vaso con la bebida favorita del niño (agua o zumo) y, finalmente el medicamento se toma bebiendo por la boquilla adaptable que se sitúa en la parte superior del pistón, eliminando así sabores desagradables (Erhard et al., 2012).



**Figura 6.-** Diseño de una jeringa de dosificación (izquierda) y como un niño toma su medicamento con dicha jeringa (derecha) (Erhard et al., 2012).

En 2013, Van Riet-Nales et al. realizan un ensayo aleatorizado, cruzado, sobre cuatro **formulaciones** (minicomprimidos, polvos, suspensión y jarabe) con el fin de investigar si eran bien aceptadas por niños entre 1 y 4 años (Fig. 7).



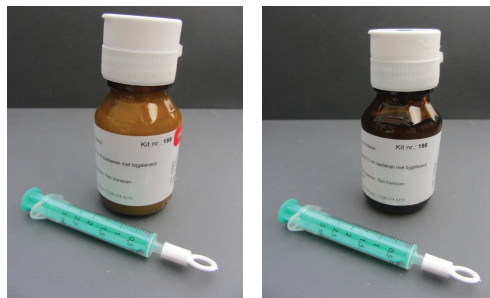
**Figura 7.-** Formulaciones placebo orales del estudio de van Riet-Nales et al. (2015) (comprimidos de 4 mm, polvos, suspensión y jarabe).

En general las cuatro formas de dosificación fueron bien aceptadas por niños entre 1 y 4 años siempre que presentaran un sabor neutro.



Comprimidos blancos de 4mm  
1 comprimido

Polvo homogéneo  
250mg (1sobre)



Suspensión opaca  
2.5 mL

Jarabe solución  
2.5 mL

**Figura 8.-** Cuatro formulaciones estudiadas en el ensayo aleatorizado, cruzado por van Riet-Nales et al. (2013).

Sin embargo, el minicomprimido fue significativamente mejor aceptado que la suspensión, y aunque no de forma significativa, también mejor aceptado que el polvo y el jarabe. Los niños y los padres preferían el minicomprimido y el jarabe sobre la suspensión, y la suspensión sobre el polvo, pero no estaba claro si preferían el minicomprimido sobre el jarabe o al contrario. Por consiguiente, este estudio no respalda el enfoque histórico de que los medicamentos se deben administrar normalmente a niños pequeños como una formulación líquida oral, ya que otras formulaciones pueden dar como resultado una aceptabilidad equivalente; es decir, la forma de administración depende significativamente del tipo de formulación (Fig. 8) (van Riet-Nales et al., 2015).

Tiphaine et al. (2016) desarrollaron una innovadora formulación líquida de 6-mercaptopurina (anticanceroso) sin parabeno con un **dispositivo** que denominaron "**The Shaker**" de Loulla. (Fig. 8) adaptado para niños pequeños. La tapa sellada, a prueba de niños, contiene el principio activo y la botella, de doble cuello transparente de color ámbar, el vehículo líquido.



**Figura 9.-** Dispositivo “The Shaker” de Loulla para la administración de 6-mercaptopurina (Tiphaine et al., 2016).

La tapa es un depósito que contiene seis comprimidos de disolución rápida con 10 mg de 6-mercaptopurina (6-MP) por comprimido. La reconstitución es extemporánea. El usuario empuja hacia abajo y gira el tapón a prueba de niños, permitiendo la caída de un comprimido en 6ml de solución; después de agitar vigorosamente la solución, se toma la cantidad de medicamento con ayuda de una jeringa graduada. La concentración final es de 10 mg de 6-MP por ml, no observándose partículas suspendidas.

Con objeto de hacer los medicamentos agradables, Slaykova y Breitreutz (2015) proponen las formulaciones de principios activos **orodispersables**, es decir, que el medicamento se coloca en la lengua y se desintegra instantáneamente, liberando el fármaco. Sin embargo, muchas de estas formas de administración aún no están comercializadas. Señalan entre otras:

a) **Los liofilizados orales:** son formas de dosificación sólidas que se producen a partir de soluciones de principios activos o suspensiones que se liofilizan directamente en el envase blíster. Como los liofilizados orales suelen ser muy frágiles, por lo general se envasan en las llamadas "blisters despleables". Los pacientes o cuidadores deben separar cuidadosamente la lámina blister para tomar el medicamento del envase.

b) **Los gránulos o pellets orodispersables:** son una forma de dosificación multiparticular en la que una única dosis de principio activo está compuesta por múltiples portadores de dosis pequeñas. Se fabrican mediante técnicas de granulación y se administran directamente en la boca del paciente o se espolvorean sobre alimentos



blandos antes de la administración oral. Permiten un fácil manejo y adaptación de la dosis deseada especialmente útil para poblaciones pediátricas.

c) **Los comprimidos orodispersables:** son comprimidos no recubiertos, obtenidos por compresión directa, extrusión de la masa o granulación en estado fundido, destinados a ser colocados en la boca, donde se dispersan en un tiempo muy breve antes de ser tragados.

d) **Los minicomprimidos orodispersables:** combinan las propiedades de las mini-unidades pequeñas (comprimidos de diámetro inferior a 3 mm) con las propiedades orodispersables. Estas características hacen que estas formas de administración sean particularmente atractivas para indicaciones pediátricas.

e) **Las películas orodispersables:** son unos films de una o varias capas de material adecuado que se dispersan rápidamente o se disuelven cuando se administran por vía oral.

Ciper y Bodmeier (2005, 2006) proponen como formas de dosificación pediátricas a las **cápsulas de disgregación rápida** que se dispersan y / o se disuelven en la cavidad oral en menos de 1 minuto (Fastcaps®). Para ello, utilizan una gelatina especial con la adición de excipientes hidrofílicos como xilitol, sorbitol y macrogoles de diferente peso molecular, con el fin de mejorar las propiedades mecánicas y la disolución de la envuelta de la cápsula. Entre las ventajas de esta forma de dosificación señalan su alta capacidad de carga de principios activos, el potencial para el llenado de formulaciones sólidas y líquidas, así como la ausencia de envases especiales (Ciper y Bodmeier, 2005). Para su obtención recurrieron a tres técnicas:

a) por perforación de la parte superior o a lo largo de la sección longitudinal que condujo a una gran afluencia de agua y, por lo tanto, a una desintegración muy rápida;

b) mediante secado durante 3 días en un desecador; y

c) mediante secado a vacío.

El secado a vacío proporcionó cápsulas mecánicamente más débiles y quebradizas que el secado en desecador, debido al bajo contenido de humedad de las cápsulas, lo que permitió que rápidamente se rompieran en la boca. Sin embargo, este método al reducir mucho el contenido de humedad condujo a cápsulas sensibles a esta, y consecuentemente a requerir un envase especial. Los autores recurren al sistema blíster en la que la forma de dosificación se obtiene retirando la lámina de sellado (“blisters despleables”) (Ciper y Bodmeier, 2006).



Klingmann et al. (2013) proponen el uso de **mini-comprimidos** de un diámetro inferior a 3 mm con el fin de ampliar el portafolio de formas farmacéuticas adecuadas para los niños (Fig. 9).



**Figura 10.-** Dimensiones de unos mini-comprimidos recubiertos (centro) y sin recubrir (extremo derecho) en relación con una moneda de 1 céntimo de euro (extremo izquierdo) (Klingmann et al., 2013).

Estos autores señalan que el uso de mini-comprimidos no recubiertos son una forma alternativa de dosificación de principios activos para los niños en edad preescolar. Así, encontraron que la aceptación de esta forma de administración respecto a formulaciones líquidas se reduce si el ingrediente farmacéutico activo tiene un sabor desagradable, ya que los mini-comprimidos en este caso pueden ser recubiertos con una película. Aconsejan pues el uso de los mini-comprimidos recubiertos al menos desde la edad de 1 año. Sin embargo, se debe prestar especial atención cuando se administren en edades por debajo de 1 año ya que se podrían dar incidencias de tos durante la administración, aunque sin relevancia clínica.

Recientemente, Türkmen y Senyigit (2018) proponen unos **mini-comprimidos orales de disgregación rápida** de clorhidrato de fexofenadina (antihistamínico) para el tratamiento de la rinitis alérgica, enfermedad tan común en los niños y con efectos negativos considerables en su calidad de vida. Los obtienen por compresión directa utilizando hasta 6 excipientes comerciales, todos conteniendo manitol. Los comprimidos que además incluían croscopolidona (Pharmaburst® 500) presentaron los mejores resultados.

En comparación con los sistemas de dosis única como los comprimidos, las formulaciones multiparticulares son sistemas esféricos con un tamaño de partícula <500

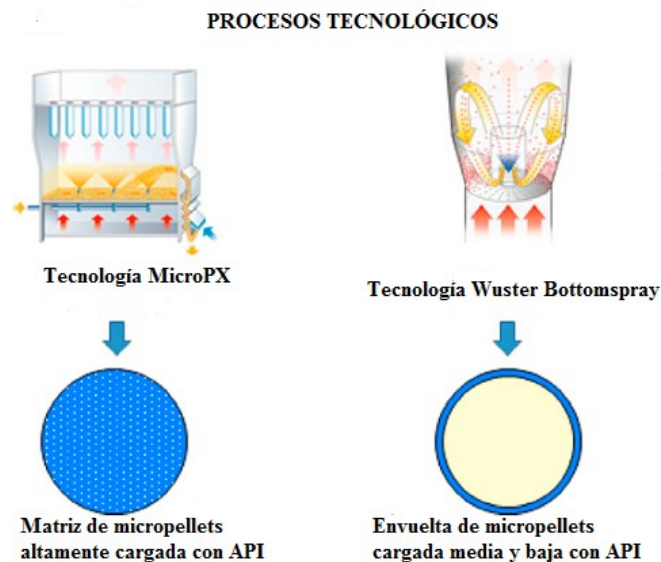
$\mu\text{m}$ , de unidades múltiples de mini-comprimidos o pellets que se introducen en cápsulas de gelatina dura o bien se comprimen; pero una vez que la forma farmacéutica externa se desintegra permanece el tamaño original de pellets (Hanning et al., 2016).

Según Pöllinger (2013), las **micropartículas** constituyen un enfoque prometedor como formas orales sólidas en formulación pediátrica ya que permiten diferentes variaciones de formulación:

A) Microgránulos de liberación inmediata / entérica / o de liberación modificada, incluyendo el enmascaramiento del sabor.

B) Microgránulos que contienen el principio activo como un co-precipitado, adsorbido o solubilizado.

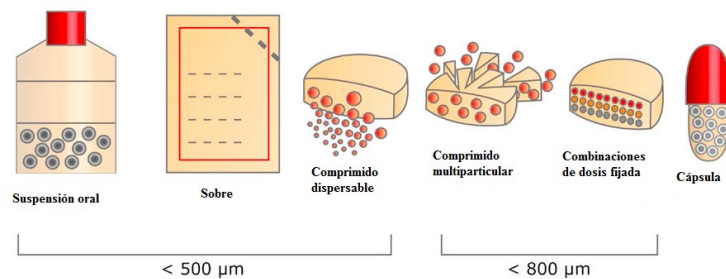
Así, el principio activo se puede administrar formando parte de la envuelta de micropellets de azúcar o celulosa aplicando la tecnología del lecho fluido Glatt Wurster<sup>®</sup>, o bien formar parte de la matriz, con una carga de hasta el 95% del fármaco, utilizando la tecnología de lecho fluido Glatt MicroPX<sup>®</sup>. Con ambas tecnologías (Fig.10), se logran micropartículas en un rango de tamaño de  $\sim 100\text{-}500 \mu\text{m}$  (Pöllinger, 2013).



**Figura 11.-** Tecnologías de proceso para obtener micropartículas tipo matricial y tipo laminar (Pöllinger, 2013).

Se han descrito diferentes formas de administración de estas micropartículas para los niños (Fig. 11):

- Suspensiones orales (listas para usar o para ser preparadas a partir de una suspensión en seco).
- Bolsas y envases tubulares.
- Comprimidos bucodispersables.
- Comprimidos multiparticulares.
- Combinaciones de dosis.
- Cápsulas.
- Aplicación de microgránulos con dispositivos tales como paja de beber o una jeringa, como las ya descritas.



**Figura 12.-** Formas de administración de los micropellets (Pöllinger, 2013).

Lajoiniea et al. (2015) proponen también como formas orales sólidas infantiles las micropartículas de tamaño inferior a 2 mm y las formas de disgregación inmediata, que disgregan en la boca entre 5 y 30 segundos sin necesidad de agua. Sin embargo, estos mismos autores un año después indican que a pesar de las ventajas de las formas de dosificación sólidas y la evidencia reciente de ensayos controlados aleatorios que muestran una buena aceptación en los bebés, rara vez se utilizan en la práctica pediátrica. Son las formulaciones líquidas las que se administran comúnmente para una amplia gama de enfermedades, y para niños hasta los 6 años de edad (Lajoiniea et al., 2016). En este sentido también se han pronunciado Venables et al. (2015) al señalar en su estudio que el 46% de la medicación prescrita a la infancia eran formas farmacéuticas líquidas, frente a un 32% de comprimidos o cápsulas y a un 21% de otras como gránulos, polvos, comprimidos solubles, entre otros.

En un reciente artículo, Walsh y col. (2018) señalan que las formas de dosificación oral en pediatría se pueden dividir en aquellas que proporcionan dosis

flexibles, como líquidos y multiparticulares, y aquellas que proporcionan dosis unitarias, como comprimidos y cápsulas. Cada una tiene ventajas y desventajas para el usuario, las cuales deben considerarse cuidadosamente durante el desarrollo de la medicina pediátrica para su buena aceptación.

Así las formas de administración líquidas orales son uno de los pocos tipos de formulaciones que generalmente se consideran adecuadas desde el nacimiento. Sus principales ventajas son dosis flexibles y facilidad de tragar, mientras que sus principales inconvenientes se centran en la palatabilidad y volumen de dosis. Sin embargo, hay poca evidencia para determinar la relación entre la aceptabilidad del medicamento y otros factores importantes, como viscosidad, tamaño de las partículas y el uso de dispositivos de envasado.

Los comprimidos dispersables y efervescentes se disuelven en agua antes de la administración, por lo tanto, la aceptabilidad de estas formas de dosificación puede verse afectada por factores similares a los líquidos, a lo que se añade los grandes volúmenes de agua que pueden requerirse para disolver estas formas farmacéuticas, lo cual puede ser problemático para los niños.

La aceptabilidad de comprimidos ( $> 5$  mm) y cápsulas en niños está determinada en gran medida por la capacidad de tragar la forma de dosificación intacta. Incluso para los niños de la misma edad, esta capacidad varía considerablemente entre los individuos y se ve afectada por el estado de su enfermedad.

Los comprimidos de disgregación rápida y los comprimidos masticables son interesantes ya que no requieren agua. Sin embargo, de nuevo la palatabilidad y el tiempo de retención en la boca son aspectos importantes que pueden influir en su aceptabilidad por los niños.

En relación con las formulaciones multiparticulares, estas ofrecen opciones alternativas para la administración, que van desde la administración directa a la boca, hasta la dispersión en alimentos o la mezcla con bebidas. En general, se considera que son adecuadas desde los seis meses de edad, cuando los bebés comienzan a alimentarse con alimentos semisólidos. Sin embargo, el tamaño de partícula puede ser un aspecto crítico que afecta a la aceptabilidad de estos sistemas.

## CONCLUSIONES

1.- Aunque la palatabilidad juega un papel muy importante si se quiere conseguir la aceptabilidad del medicamento por la población infantil, sin embargo, son escasos los conocimientos que se tienen sobre el sabor de los fármacos cuando se desarrolla un medicamento pediátrico, lo que dificulta si es necesario y en su caso qué tipo de enmascaramiento del sabor es requerido. La adición de sacarosa es el procedimiento más frecuente para mejorar la palatabilidad, pero dado que su uso puede inducir caries dental, constituyendo un problema de salud pública, se han propuesto otras estrategias de formulación, solas o en combinación, para enmascarar el sabor amargo de los fármacos destinados a los niños.

2.- La elección adecuada de excipientes es otro paso crítico en el desarrollo de una formulación pediátrica, ya que, si bien a los excipientes siempre se les han considerado agentes inertes, hoy día se sabe que pueden inducir reacciones alérgicas e intolerancias, posibles interacciones farmacológicas entre ellos y los principios activos, y complicaciones de toxicidad como consecuencia de la insuficiente capacidad metabólica de los niños en los primeros meses de vida. La evaluación de los riesgos del uso de un excipiente requiere de una correcta comprensión de las relaciones entre la dosis administrada y su exposición y, entre la exposición y la respuesta terapéutica, en lugar de una simple afirmación o negación para su inclusión en un medicamento pediátrico. Por lo tanto, en situaciones donde el riesgo de un excipiente no puede caracterizarse adecuadamente antes de su uso en pacientes pediátricos, se debe proceder con cuidado y evaluar la seguridad del excipiente en el entorno clínico.

3.- Es difícil la selección de una forma de dosificación apropiada para cada edad del niño en base a su aceptabilidad, más bien esta se elige dependiendo del tipo de formulación. En general las formas de administración oral líquidas y polvos / gránulos orales administrados como preparaciones líquidas son aceptables para toda la población pediátrica desde su nacimiento. La elección de las formas de dosificación oral sólidas está determinada en gran medida por la capacidad de tragar esta forma de administración intacta. Por su parte, los sistemas multiparticulares constituyen alternativas para la administración, considerándose adecuados desde los seis meses de edad.

4.- Finalmente, consideramos que queda aún mucho trabajo de investigación por realizar dentro del campo de los medicamentos pediátricos específicos para que, en un futuro, esperemos no muy lejano, estos sean una realidad y, que la tasa de mortalidad infantil, por su falta, se vea enormemente reducida a nivel mundial.

## BIBLIOGRAFÍA

- .- Adams LV, Craig SR, Mmbaga EJ, Naburi H, Lahey T, Kisenge R, Spielberg SP. Current administration practices and preferred formulations of children's medicines in Tanzania: Summary of survey findings. *International Journal of Pharmaceutics*. 2012; 435:150.
- .- Agresti C, Tu Z, Ng Ch, Yang Y, Liang JF. Specific interactions between diphenhydramine and  $\alpha$ -helicalpoly(glutamic acid) – A new ion-pairing complex for taste masking and pH-controlled diphenhydramine release. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2008; 70:226–233.
- .- Arulanantham K, Genel M. Central nervous system toxicity associated with ingestion of propylene glycol. *The Journal of Pediatrics*. 1978; 93:515–516.
- .- Bar-Shalom D. Necessity of Rethinking Oral Pediatric Formulations. *Clinical Therapeutics*. 2014; 36:180-183.
- .- Breitzkreutz J, Boos J. Paediatric and geriatric drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2007; 4:37-45.
- .- Brown WI, Buist NRM, Gipson HT, Huston RH, Kennaway NG. Fatal benzyl alcohol poisoning in a neonatal intensive care unit. *The Lancet*. 1982; 319:1250.
- .- Buckley LA, Salunke S, Thompson K, Baer G, Fegley D, Turner MA. Challenges and strategies to facilitate formulation development of pediatric drug products: Safety qualification of excipients. *International Journal of Pharmaceutics*. 2018; 536:563–569.
- .- Ciper M., Bodmeier R. Preparation and characterization of novel fast disintegrating capsules (Fastcaps) for administration in the oral cavity. *International Journal of Pharmaceutics*. 2005. 303:62–71.
- .- Ciper M., Bodmeier R. Modified conventional hard gelatin capsules as fast disintegrating dosage form in the oral cavity. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2006. 62:178–184.
- .- Cram A, Breitzkreutz J, Desset-Brèthes S, Nunn T, Tuleu C. Challenges of developing palatable oral paediatric formulations. *International Journal of Pharmaceutics*. 2009; 365:1–3.
- .- Doty RL, Shah M, Bromley SM. Drug-Induced Taste Disorders. *Drug Safety*. 2008; 31:199–215.

- .- Du Y, Zhai Y, Zhang J, Wu Ch, Luo C, Sun J, He Z. Development and evaluation of taste-masked dry suspension of cefuroxime axetil for enhancement of oral bioavailability. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013; 8:287-294.
- .- Duro D, Rising R, Cedillo M, Lifschitz F. Association between infantile colic and carbohydrate malabsorption from fruit juices in infancy. *Pediatrics*. 2002; 109:797–805.
- .- Erhard D.P., Jakob T., Eichelkraut G., Seiferth S., Kellner T. Development of child-appropriate devices. *International Journal of Pharmaceutics*. 2012; 435:144-146.
- .- Ernest TB, Elder DP, Martini LG, Roberts M, Ford JL. Developing paediatric medicines: identifying the needs and recognizing the challenges. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2007; 59:1043-1055.
- .- Ernest TB, Craig J, Nunn A, Salunke S, Tuleu C, Breitzkreutz J, Alex R, Hempenstall J. Preparation of medicines for children – A hierarchy of classification. *International Journal of Pharmaceutics*. 2012; 435:124–130.
- .- Fabiano V, Mamei Ch., Zuccotti GV. Paediatric pharmacology: Remember the excipients. *Pharmacological Research*. 2011; 63:362–365.
- .- Filho EGA, Silva LMA, Araújo NVP, Alves EG, Lião LM, Alcantara GB. Qualitative and quantitative control of pediatric syrups using NuclearMagnetic Resonance and chemometrics. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2018; 153:29–36.
- .- Gershanik J, Boecler B, Hensley H, McCloskey S, George W. The gasping syndrome and benzyl alcohol poisoning. *The New England Journal of Medicine*. 1982; 307:1384–1388.
- .- Ghimire M, Mahmoudi ZN, Teckoe J, Rajabi-Siahboomi A. Application of a pH dependent taste-mask film coating for pediatric multiparticulate formulations. *International Journal of Pharmaceutics*. 2018; 536:498.
- .- Hanning SM, Lopez FL, Wong ICK, Ernest TB, Tuleu C, Gul MO. Patient centric formulations for paediatrics and geriatrics: Similarities and differences. *International Journal of Pharmaceutics*. 2016; 512:355–359.
- .- Hoover RN, Strasser PH. Artificial sweeteners and human bladder cancer: preliminary results. *The Lancet*. 1980; 315:837–841.
- .- Joshi S, Petereit HU. Film coatings for taste masking and moisture protection. *International Journal of Pharmaceutics*. 2013; 457:395–406.
- .- Kayumba PC, Huyghebaert N, Cordella C, Ntawukuliryayo JD, Vervaet C, Remon JP. Quinine sulphate pellets for flexible pediatric drug dosing: Formulation



- development and evaluation of taste-masking efficiency using the electronic tongue. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2007; 66:460–465.
- .- Keating AV, Soto J, Tuleu C, Forbes C, Zhao M, Craig DQM. Solid state characterisation and taste masking efficiency evaluation of polymer based extrudates of isoniazid for paediatric administration. *International Journal of Pharmaceutics*. 2018; 536:536–546.
- .- Keser S, Carsten Timpe C, Zimmer A. Development and evaluation of taste-masked pediatric minitabulet formulations with bitter model drugs. *International Journal of Pharmaceutics*. 2018; 536:518.
- .- Klingmann V, Spomer N, Lerch Ch, Stoltenberg I, Frömke C, Martin H, Breitschütz J, Meissner T. Favorable Acceptance of Mini-Tablets Compared with Syrup: A Randomized Controlled Trial in Infants and Preschool Children. *The Journal of Pediatrics*. 2013; 163:1728-1732.
- .- Koepke JW, Christopher KL, Chai H, Selner JC. Dose-dependent bronchospasm from sulfites in isoetharine. *JAMA*. 1984; 251:2982–2983.
- .- Lajoinie A., Henin E., Kassai B. Choisir la forme pharmaceutique orale la plus adaptée à l'enfant. Oral formulation of choice for children. *Archives de Pédiatrie* 2015; 22:877-885.
- .- Lajoinie A, Henin E, Nguyen KA, Malik S, Mimouni Y, Saporì JM, Bréant V, Cochat P, B. Kassai B. Oral drug dosage forms administered to hospitalized children: Analysis of 117,665 oral administrations in a French paediatric hospital over a 1-year period. *International Journal of Pharmaceutics*. 2016; 500:336–344.
- .- Miszkiel KA, Beasley R, Rafferty P, Holgate ST. The contribution of histamine release to bronchoconstriction provoked by inhaled benzalkonium chloride in asthma. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1988; 25:157–163.
- .- Nieddu M, Rassu G, Boatto G, Bosi P, Trevisi P, Giunchedi P, Carta A, Gavini E. Improvement of thymol properties by complexation with cyclodextrins: In vitro and in vivo studies. *Carbohydrate Polymers*. 2014; 102:393–399.
- .- Oni L, Hawcutt DB, Turner MA, Beresford MW, McWilliam S, Barton C, Park BK, Murray P, Wilm B, Copple I, Floy R, Peak M, Sharm A, Antoine DJ. Optimising the use of medicines to reduce acute kidney injury in children and babies. *Pharmacology & Therapeutics*. 2017; 174:55–62.
- .- Pepino MY. Metabolic effects of non-nutritive sweeteners. *Physiology & Behavior*. 2015; 152:450–455.

- .- Peres KG, Oliveira CT, Peres MA, Raymunod Mdos S, Fett R. Sugar content in liquid oral medicines for children. *Revista de Saúde Pública*. 2005; 39:486–489.
- .- Pöllinger N. Microparticulates as drug carriers for pediatric use. *International Journal of Pharmaceutics*. 2013; 457:351-353.
- .- Rahman Z, Zidan AS, Berendt RT, Mansoor A. Khan MA. Tannate complexes of antihistaminic drug: Sustained release and taste masking approaches. *International Journal of Pharmaceutics*. 2012; 422:91– 100.
- .- Richey RH, Hughes C, Craig JV, Shah UU, For JL, Barker CE, Peak M, Nunn AJ, Turner MA. A systematic review of the use of dosage form manipulation to obtain required doses to inform use of manipulation in paediatric practice. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017; 518:155–166.
- .- van Riet-Nales DA, de Neef BJ, Schobben A, Ferreira JA, Egberts TCG, Rademaker CMA. Acceptability of different oral formulations in infants and preschool children. *Archives of Disease in Childhood*. 2013; 98:725–731.
- .- van Riet-Nales DA, Ferreira JA, Schobben AFAM, de Neef BJ, Egberts TCG, Rademaker CMA. Methods of administering oral formulations and child acceptability. *International Journal of Pharmaceutics*. 2015; 491:261–267.
- .- Salunke S, Brandys B, Giacoia G, Tuleu C. The STEP (Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics) database: Part 2 – The pilot versión. *International Journal of Pharmaceutics*. 2013; 457:310–322.
- .- Sivaneswari S, Karthikeyan E, Veena D, Chandana PJ, Sai Sumana P, Subhashree P, Ramya L, Rajalakshmi R, Ashok Kumar CK. Physiochemical characterization of taste masking levetiracetam ion exchange resins in the solid state and formulation of stable liquid suspension for pediatric use. *Journal of Basic and Applied Sciences*. 2016; 5: 126-133.
- .- Slavkova M., Breitzkreutz J. Orodispersible drug formulations for children and elderly. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015; 75:2–9.
- .- Standing JF, Tuleu C. Paediatric formulations—Getting to the heart of the problema. *International Journal of Pharmaceutics*. 2005; 300:56–66.
- .- Stegink LD, Filer LJ, Bell EF, Ziegler EE, Tephly TR, Krause WL. Repeated ingestion of aspartame-sweetened beverages: further observations in individuals heterozygous for phenylketonuria. *Metabolism*. 1990; 39:1076–1081.
- .-Tiphaine AB, Hjalgrim LL, Nersting J, Breitzkreutz J, Nelken B, Schrappe M, Stanulla M, Thomas C, Bertrand Y, Leverger G, André Baruchel A, Schmiegelow K,

Jacqz-Aigrain E Evaluation of a pediatric liquid formulation to improve 6-mercaptopurine therapy in children. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016; 83:1–7.

.- Türkmen O, Şenyiğit ZA, Baloğlu E. Formulation and evaluation of fexofenadine hydrochloride orally disintegrating tablets for pediatric use. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2018; 43:201–210.

.- UNICEF. Estado mundial de la infancia. Una oportunidad para cada niño.

[https://www.unicef.org/spanish/publications/files/UNICEF\\_SOWC\\_2016\\_Spanish.pdf](https://www.unicef.org/spanish/publications/files/UNICEF_SOWC_2016_Spanish.pdf)

.- Vaassen J, Bartscher K, Breitreutz J. Taste masked lipid pellets with enhanced release of hydrophobic active ingredient. *International Journal of Pharmaceutics*. 2012; 429:99– 103.

.- Venables R, Batchelor H, Hodson J, Stirling H,Marriott. J Determination of formulation factors that affect oral medicines acceptability in a domiciliary paediatric population. *International Journal of Pharmaceutics*. 2015; 480:55–62.

.- Walsh J., Bickmann D., Breitreutz J., Chariot-Goulet M., on behalf of the European Paediatric Formulation Initiative (EuPFI). Delivery devices for the administration of paediatric formulations: Overview of current practice, challenges and recent developments. *International Journal of Pharmaceutics*. 2011; 415:221– 231.

.- Walsh J, Ranmal SR, Ernest TB, Fang Liu F. Patient acceptability, safety and access: A balancing act for selecting age-appropriate oral dosage forms for paediatric and geriatric populations. *International Journal of Pharmaceutics*. 2018; 536:547–562.

.- Yoshida T, Tasaki H, Maeda A, Masataka Katsuma M, Sako K, Uchida T. Mechanism of controlled drug release from a salting-out taste-masking system. *Journal of Controlled Release*. 2008; 131:47–53.

.- Yoshida T, Tasaki H, Maeda A, Masataka Katsuma M, Sako K, Uchida T. Salting-out taste-masking system generates lag time with subsequent immediate release. *International Journal of Pharmaceutics*. 2009; 365:81–88.