

# ¿Qué sabe Ud. Acerca de... formulaciones pediátricas?

## What do you know about... pediatric formulations?

Dra. Elizabeth Sánchez-González

Laboratorio de Investigación Farmacéutica, FES Zaragoza,  
Universidad Nacional Autónoma de México

### Preguntas

1. ¿Son las formulaciones pediátricas un tema que requiere la inmediata atención del área Farmacéutica?
2. ¿Qué aspectos son necesarios determinar para el diseño farmacéutico de formulaciones pediátricas?
3. ¿Cuáles son los requisitos para los sistemas de administración de fármacos por vía oral apropiados para pediatría?
4. ¿Los excipientes para formulaciones pediátricas pueden ser los mismos que los empleados en formulaciones para adultos?
5. ¿Cómo se está resolviendo actualmente la demanda de formulaciones pediátricas de medicamentos?

### Respuestas

1. Las características de la población pediátrica en muchos aspectos relacionados con la farmacoterapia son distintas a las de un paciente adulto<sup>1</sup> (tienen diferentes requerimientos en la administración de fármacos, hay diferencias en la toxicidad de algunos fármacos y excipientes, las preferencias gustativas son distintas,<sup>2</sup> entre otras). Hasta la fecha existe un número importante de fármacos de los cuales no existen formulaciones adecuadas para esta población, y por otra parte, para algunas sustancias activas no existe evidencia clínica de su uso en pediatría o no existe autorización por la agencias regulatorias para su empleo. Es por ello, que el desarrollo de las formulaciones pediátricas representa oportunidades de financiamiento, investigación innovadora, extensión de patentes<sup>3</sup> y una contribución a mejorar la calidad de vida de un tercio de la población mundial. Actualmente, se requieren plataformas tecnológicas para el desarrollo de medicamentos apropiados para su edad para mejorar la aceptación del paciente mientras se garantiza la seguridad, la eficacia, la accesibilidad y la asequibilidad.
2. Para diseñar idóneamente un medicamento pediátrico, existen ocho aspectos relevantes determinar:<sup>1</sup>
  - a. la edad mínima del paciente en que será administrado, debido a las diferencias en la fisiología y el desarrollo del paciente pediátrico;
  - b. el grupo de edad objetivo;
  - c. el padecimiento a tratar y las características relacionadas con el estado del niño (por ejemplo, los niños con discapacidad física o mental, bajo la restricción de líquidos, con un alto grado de co-medicación, incapaces de deglutar como consecuencia de enfermedades graves);
  - d. la criticidad de la dosis y el régimen de dosificación (para ello es necesario considerar la ventana terapéutica, así como, si es necesario algún ajuste de la dosis, por ejemplo);
  - e. las actividades asociadas a la edad de los niños del grupo objetivo (por ejemplo, la escuela, la guardería, etc.);
  - f. la duración máxima del tratamiento farmacoterapéutico y la frecuencia de dosificación;
  - g. establecer el ambiente en el que es probable que el producto sea utilizado (por ejemplo, el hospitalario);
  - h. y finalmente, el niño y las características de los cuidadores, ya que de este último aspecto depende gran parte del éxito del apego al tratamiento.

Es por ello, que para el desarrollo de un producto adecuado para esta población se debe siempre buscar la convergencia de los puntos relacionados con la seguridad, la eficacia, la facilidad de administración y el acceso al paciente.

3. La mayoría de los sistemas de administración de fármacos por vía oral convencionales sólidos (comprimidos y cápsulas), así como líquidos (soluciones y suspensiones) no siempre son aceptables para los pacientes pediátricos. Dentro de sus desventajas se pueden mencionar que los pacientes neonatos e infantes son incapaces de deglutarlos comprimidos convencionales, que la flexibilidad de la dosis es pobre (y, aunque en la clínica, dividir o fracturar los sólidos se ha convertido en habitual en la

práctica diaria para obtener las diferentes dosis requeridas, no es la estrategia más correcta del uso de medicamentos, ya que pueden provocarse algunos cambios en la calidad del producto, existe evidencia de que la fragmentación del sólido puede repercutir en la estabilidad del producto;<sup>4</sup> es relevante considerar que los riesgos, la seguridad y la eficacia de esta práctica no ha sido evaluados). Por otra parte, para las formas de dosificación líquidas existen problemas inherentes bien conocidos como por ejemplo los de estabilidad o costos altos de transportación, otra de las principales limitaciones de los productos líquidos está relacionada con la aceptación del paciente, además de la falta de formulaciones de liberación modificada, que resulta en la necesidad de administrar dosis múltiples a lo largo del día. Por otra parte, para los recién nacidos (pretérmino o término) pueden requerirse muy pequeños volúmenes de un medicamento para evitar una sobrecarga de volumen. Sin embargo, a pesar de sus desventajas, las formas líquidas de dosificación pueden ser favorables, debido a la mayor flexibilidad de dosis y la facilidad de la deglución en comparación con productos sólidos.

Por lo anterior, es necesario considerar que el diseño farmacéutico para los medicamentos de los niños debe permitir la mayor flexibilidad de dosis posible y la facilidad de la deglución, además de considerar los siguientes requisitos:

**Cuadro 1. Lista de requisitos de las formas farmacéuticas desarrolladas para pediatría<sup>4,5</sup>**

Aspectos relevantes a cubrir	Criterios para el producto	Requerimientos del producto
Facilidad de administración	Accesible	Sencillez en la administración de la dosis Frecuencias de administración mínima (por ejemplo, dosis únicas por día) De fácil manejo Palatibilidad aceptable
Eficacia/Aceptación	Dosis Tamaño y forma	Flexible (multidosis exactas) Minimizar el riesgo de error en la medicación por dosis aceptables y convenientes
Seguridad del paciente	Biodisponibilidad Excipientes	Adeuada Usar la mínima cantidad de excipientes posibles
	Estabilidad	Estable durante el uso Estabilidad a largo plazo
Accesible al paciente	Asequible	Costo aceptable Fácilmente transportable y almacenado
Manufacturabilidad	Viable	Proceso de manufactura robusto Desarrollado y producido fácilmente

4. Los excipientes que se usan comúnmente en medicamentos para adultos se han asociado con riesgos toxicológicos elevados y problemas de seguridad en los niños. Actualmente se ha reconocido que los excipientes utilizados en los adultos no siempre son seguros en los niños. Además, los efectos de éstos pueden variar entre los diferentes grupos de edad en la población pediátrica. Las diferencias en los efectos de los excipientes se deben a cambios en el desarrollo del niño. Sin embargo, la información disponible sobre su aceptación para los grupos de edad pediátrica es escasa y distribuida en diversas fuentes. Existe una necesidad de evidenciar la exposición a los excipientes, que es un requisito previo para una evaluación de seguridad. Hay casos bien documentados donde el uso de excipientes en los niños ha llevado a efectos adversos graves.<sup>6,7</sup> En general, los siguientes aspectos que deben ser considerados al seleccionar un excipiente apropiado para la inclusión en un medicamento pediátrico son:

- la función del excipiente en la formulación y alternativas potenciales;
- el perfil de seguridad del excipiente para los niños en el grupo (s) de edad objetivo considerando la exposición diaria (y no la concentración de la preparación);
- la duración prevista del tratamiento es decir, a corto plazo (dosis única/unos días) frente a largo plazo (semanas, meses, crónica);
- la gravedad de la afección a tratar (por ejemplo, la enfermedad que amenaza la vida) y las alternativas terapéuticas;
- la aceptabilidad del paciente incluyendo palatabilidad (por ejemplo, dolor local, gusto);
- las alergias y sensibilización.

La selección adecuada de los excipientes resulta de mayor importancia para los neonatos, sobre todo para no afectar el resultado de la farmacoterapia, ya que existe una gran variabilidad individual en la depuración en la vida temprana. Recientemente se ha desarrollado por algunas organizaciones una base de datos que recopila la seguridad y la toxicidad de algunos excipientes comúnmente empleados en Pediatría [STEP].<sup>8</sup>

5. El acceso en el área clínica de formulaciones para las diferentes patologías emergentes en el área pediátrica es muy limitado en el ámbito internacional; es una necesidad contar con formas de dosificación especiales. Algunos medicamentos necesarios para los pacientes pediátricos no están comercialmente disponibles en formas de dosificación apropiadas para su uso en esta población. Internacionalmente, se preparan como medicamento formulaciones extemporáneas para su uso en pacientes individuales, en hospitales y farmacias para atención a pacientes ambulatorios. Estas formulaciones, sin embargo, pueden carecer de estudios para documentar la estabilidad, biodisponibilidad, farmacocinética, eficacia y tolerabilidad.<sup>9</sup> Las posibles soluciones a las limitaciones actuales incluyen la necesidad de desarrollar una lista priorizada de formulaciones esenciales, aumentar el financiamiento de la investigación con la respectiva difusión de los resultados obtenidos y el seguimiento de la eficacia clínica durante su uso en distintos grupos etarios de los pacientes pediátricos, fortaleciendo el intercambio de experiencias clínicas.

En Europa, el 26 de enero de 2007, entró en vigor el “Reglamento pediátrico” (Reglamento CE nº 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo) que tiene por objeto “Facilitar el desarrollo y la accesibilidad de los medicamentos para uso en la población pediátrica, para asegurar que los medicamentos utilizados para tratarla son objeto de la investigación de alta calidad y estén debidamente autorizados para su uso en la población pediátrica, y para mejorar la información disponible sobre el uso de los medicamentos en los distintos rangos de edad”. Con esto la comunidad europea espera que el número de medicamentos pediátricos autorizada en esta región aumente rápidamente y que se generé más conocimiento sobre los aspectos críticos de calidad a estos productos. En 2014, se registraron en la Agencia Europea de Medicamentos 97 asesoramientos científicos para desarrollo pediátricos.<sup>10</sup>

Esta iniciativa también ha dado frutos en Estados Unidos, la Food and Drug Administration ha recibido 633 planes de estudios clínicos pediátricos desde enero de 2013, de los cuáles ha autorizado 351, y ha incentivado a la industria farmacéutica con seis meses de exclusividad de la patente aun cuando los resultados derivados de los estudios para desarrollos pediátricos no sean favorables.<sup>11</sup> En últimas fechas a nivel nacional diversos grupos de investigación han desarrollado diferentes formulaciones con miras a su empleo en el área hospitalaria.

## Referencias

- European Medicines Agency. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. EMA/CHMP/QWP/ 805880/2012 Rev. 2.
- Mennella J, Roberts K, Mathew P, Reed D. Children's perceptions about medicines: individual differences and taste. *BMC Pediatr.* 2015 Sep 21; 15(1):130-136.
- Food and Drug Administration Amendments. Best Pharmaceuticals for Children Act of 2007 (BPCA), Pub. L. No. 11-185, § 501-503, H.R. 3580-54 — 3580-68. Congress enacted Title V of the Food and Drug Administration Amendments Act of 2007 (FDAAA). 2007 September 27.
- Margiocco ML, Warren J, Borgarelli M, Kukanich B. Analysis of weight uniformity, content uniformity and 30-day stability in halves and quarters of routinely prescribed cardiovascular medications. *J Veter Cardiol.* 2009; 11(1):31-9.
- Sam T, Ernest TB, Walsh J, Williams JL. A benefit/risk approach towards selecting appropriate pharmaceutical dosage forms an application for paediatric dosage form selection. *Int J Pharm.* 2012; 435(2):115-23.
- Fabiano V, Mameli C, Zuccotti GV. Paediatric pharmacology: remember the excipients. *Pharmacol Res.* 2011 May; 63(5):362-5.
- Tocci EM, Robinson A, Belazarian L, Foley E, Wiss K, Silvestri DL. Excipients in Oral Antihistamines Can Perpetuate Allergic Contact Dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2015 Sep 4. doi: 10.1111/pde.12668. [Epub ahead of print].
- Salunke S, Giacoia G, Tuleua C, The STEP (Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics) database. Part 1—A need assessment study. *Int J Pharm.* 2012 Oct 5; 435(2):101-11.
- Nahata MC1, Allen LV Jr. Extemporaneous drug formulations. *Clin Ther.* 2008 Nov; 30(11):2112-9.
- European Medicines Agency. Report to European Comission on Companies and products that have benefited from any of the rewards and incentives in the Paediatric Regulation and on the companies that have failed to comply with any obligations in this regulation. EMA/133100/2015. Human Medicines Research and Development Support Division. 28 April 2015.
- Addy R. The State of Pediatric Research in the United States: Successes Under BPCA & PERA. 51st Annual Meeting of Drug Information Association, Inc. Food and Drug Administration. Washintong DC. June 14-18, 2015. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM452231.pdf>