

FORMAS FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS ORALES (I)

Beatriz Sánchez Nevado, Miren Edurne Hidalgo Pérez

RESUMEN

La administración de medicamentos por vía oral es de elección, siempre que sea posible, tanto por ser la más fisiológica, como por su sencillez, seguridad y comodidad. Sin embargo, los medicamentos de fabricación industrial disponibles no siempre se ajustan a las características de los pacientes o a su situación. Es entonces cuando el farmacéutico formulista adquiere un papel relevante para posibilitar el cumplimiento farmacoterapéutico mediante la elaboración de un medicamento individualizado y las formas líquidas suelen ajustarse adecuadamente.

INTRODUCCIÓN

La Real Farmacopea Española define las preparaciones líquidas para uso oral como disoluciones, emulsiones o suspensiones que contienen uno o más principios activos en un vehículo adecuado. En la práctica diaria, las principales preparaciones que se elaboran son:

- Solución: mezcla, química y físicamente homogénea, de dos o más sustancias en la que el solvente es líquido y el soluto es sólido o líquido. Visualmente, sólo se percibe una fase y tiene que ser clara y transparente.
- Suspensión: sistema disperso heterogéneo constituido por partículas de un sólido insoluble (fase dispersa) de un tamaño mayor de 0,1 μm en un líquido (medio dispersante). Presenta un aspecto turbio, percibiéndose a simple vista la presencia de las partículas del soluto.
- Jarabe: preparación acuosa de uso oral caracterizada por un sabor dulce y consistencia viscosa. Puede contener sacarosa a una concentración de al menos 45% (m/m). Su sabor dulce se puede obtener también utilizando otros polioles o agentes edulcorantes.
- Elixir: es un tipo de solución constituida por agua, alcohol y generalmente azúcar, que actualmente está en desuso.

VENTAJAS

Como hemos comentado, este tipo de formulación permite adaptarse a situaciones en las que los medicamentos de fabricación industrial no pueden hacerlo.

Un grupo de población que claramente se beneficia de estas preparaciones es la **pediátrica**, que engloba desde los recién nacidos pretérmino hasta los 18 años. La mayoría de medicamentos están diseñados para personas adultas y manipularlos (abriendo cápsulas o triturando comprimidos) para la administración suele provocar una inexactitud de dosis, que puede reducir la eficacia (por infradosificación) o la seguridad (por sobredosificación). Los niños no son adultos pequeños y estas presentaciones no se adaptan a sus características fisiológicas y actividad metabólica, requiriendo un ajuste de la posología según su edad, peso y superficie corporal.

También es conveniente tener en cuenta el grado de aceptación y/o adaptación de la forma farmacéutica a la edad del paciente. Por ello, en 2006, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) publicó un documento donde se hacía una reflexión sobre las fórmulas de elección en la población pediátrica para su uso a modo de guía en la fabricación de medicamentos. En relación a la vía oral, las principales conclusiones que se pueden extraer son:

- Presenta ciertos problemas para los nacidos pretérmino por su propio estado de maduración y se recomienda la utilización de otras (intravenosa, tópica, transdérmica, rectal, subcutánea).
- De 0 a 5 años, las formas líquidas son las de elección.
- A partir de los 5 años, tanto la sólida como la líquida se aceptan por igual.

Tabla 1

EDAD	MEJOR OPCIÓN APLICABLE POR VÍA ORAL
Neonato pretérmino	Solución, Gotas, Emulsión, Suspensión, FF efervescente
Neonato a término (0-28 días)	Solución, Gotas, FF efervescente
Lactantes (1 mes- 2 años)	Solución, Gotas, FF efervescente
Niños preescolares (2-5 años)	Solución, Gotas, Emulsión, Suspensión, FF efervescente
Niños escolares (5-12 años)	FF orodispersables y masticables
Adolescentes (12-16/18 años)	Polvos, multipartículas, Comprimidos, Cápsulas, FF orodispersables y masticables

FF: forma farmacéutica

Las personas con **problemas de deglución** también son otro grupo que puede beneficiarse de la formulación líquida. La fabricación de medicamentos a escala industrial ha llevado a la estandarización de las formas farmacéuticas. En el caso de la vía oral, la balanza se ha volcado hacia los comprimidos y las cápsulas duras, especialmente por las ventajas en su manejo. Sin embargo, estas formas sólidas suponen un problema en caso de disfagia y la formulación individualizada del medicamento es una alternativa. Estos pacientes presentan patologías muy diversas, como tumores orofaríngeos y esofágicos, Alzheimer, Parkinson, accidentes cerebrovasculares, parálisis cerebral... Además, hay que tener en cuenta que alrededor del 40% de los adultos presentan problemas al tragar de manera fisiológica y esto hace que tengan cierta dificultad para deglutir los medicamentos en formas sólidas por su tamaño o su forma.

En el caso de los **portadores de sonda para nutrición enteral** también es preferible usar estas fórmulas para evitar así la manipulación de comprimidos y cápsulas. Pero la administración de medicamentos por esta vía, a pesar de ser más fisiológica que la parenteral, no está exenta de complicaciones, y en estos pacientes hay que tener en cuenta aspectos como:

- Osmolaridad final del preparado: se recomienda que sea de 300-500 mOsm/l. Si es superior, la dosis se debe disolver en unos 30 ml de agua.
- Contenido en sorbitol: además de incrementar la osmolaridad, es la causa de hasta el 50% de las diarreas en estos casos.

Los medicamentos industriales suelen contener más excipientes que las fórmulas magistrales debido a que su preparación no es extemporánea y es preciso asegurar largos periodos de estabilidad. Además, al tratarse de producciones estandarizadas, pueden no ajustarse a determinadas **intolerancias, alergias o precauciones** que se deben adoptar con algunos pacientes. Tal es el caso de los neonatos, cuyas fórmulas se recomiendan que sean lo más sencillas posibles y con el menor número de excipientes, evitando soluciones hipertónicas con jarabes concentrados o sorbitol al 70%. En este caso, el gel oral de metilcelulosa al 1% sin conservantes suelen ser de elección. Para las personas que sigan una dieta cetogénica habrá que evitar carbohidratos, utilizando en su lugar derivados celulósicos (metilcelulosa, carboximetilcelulosa...). Estos vehículos también son de elección en diabetes, frente a los que tienen alto contenido en sacarosa.

INCONVENIENTES

Estas formulaciones presentan, desde un punto de vista galénico, una serie de problemas que pueden comprometer su eficacia y calidad.

- Inestabilidad química. Los principios activos en solución son más susceptibles a sufrir procesos de hidrólisis, oxidación y reducción, y suelen estar influenciados por distintas

variables. El pH afecta a menudo en este tipo de reacciones, así la azatioprina se hidroliza a 6-mercaptipurina en medio básico. Por otra parte la presencia de trazas metálicas puede servir de catalizador, por ejemplo, en la oxidación del captoprilo y la exposición a la luz acelera algunos procesos oxidativos, por ejemplo el que experimenta la 6-mercaptipurina. Estas reacciones químicas también se ven favorecidas por el aumento de la temperatura; por ello, muchas de ellas han de guardarse en nevera, aunque las condiciones de conservación vienen determinadas por la estabilidad de la fórmula final. En general, las soluciones suelen ser más vulnerables a la degradación química que las suspensiones.

- Inestabilidad física. El paso del tiempo puede producir modificaciones físicas que suelen ser apreciables a simple vista. El ejemplo más destacado es el de las suspensiones, que son susceptibles de sufrir la sedimentación de los principios activos, lo cual puede producir errores en la dosificación al no presentar una dispersión homogénea tras su agitación. La conservación en nevera también puede aumentar la viscosidad y dificultar la resuspensión o producir el depósito de componentes.
- Inestabilidad microbiológica. El medio líquido y con azúcares es idóneo para el crecimiento bacteriano o fúngico, pudiendo alterar la fórmula: mal olor, turbidez, mal sabor... Estos microorganismos también pueden alterar el pH, con la consiguiente implicación en la solubilidad del principio activo en el preparado. Para evitarlo, es imprescindible trabajar en un ambiente limpio, así como emplear agua purificada y componentes con la adecuada calidad microbiológica, según farmacopea. El pH final de la fórmula y los conservantes contribuyen a inhibir este proceso, pero estos últimos no deben emplearse para compensar deficiencias del proceso de fabricación.

Consecuentemente, estas fórmulas presentan unas características que pueden limitar su elección o suponer un problema a la hora de cumplir el tratamiento:

- Menor caducidad que formulaciones sólidas.
- Difícil almacenamiento, especialmente si requiere conservación en nevera.
- Complejidad para enmascarar características organolépticas desagradables, que son importantes para que el paciente acepte la fórmula, especialmente en el caso de los niños.

La dificultad de disponer del principio activo como materia prima es otro inconveniente a tener en cuenta, puesto que puede implicar la necesidad de elaborar una fórmula magistral a partir de un medicamento de fabricación industrial, siendo éste un tema controvertido. Siguiendo la normativa y siempre que sea posible, una fórmula magistral se debe elaborar a partir de materias primas y no a partir de un medicamento ya elaborado, puesto que su composición puede afectar a la estabilidad de la fórmula final y/o a la farmacocinética del principio activo. Por ejemplo, los polvos obtenidos de la trituración de comprimidos o del vaciado de cápsulas suelen ir acompañados de excipientes que pueden afectar al pH y comprometer la estabilidad final o alterar la solubilidad de los componentes. Esos excipientes pueden influir en que el resultado final de la preparación sea una suspensión y no una solución, aunque la selección del vehículo se hubiera realizado en función de la solubilidad del principio activo. Si se valora la utilización de un preparado inyectable, hay que tener en cuenta otros aspectos, como la forma en la que se presenta el principio activo (sal o éster), ya que puede afectar a su biodisponibilidad oral, o contener algún excipiente no apropiado para la vía oral. Además, el coste de la fórmula se puede incrementar, ya que los medicamentos inyectables suelen ser más caros que las preparaciones orales.

Ante este tipo de situaciones, es recomendable utilizar el sentido común, valorando la necesidad y urgencia del paciente en recibir el tratamiento y la posibilidad de recurrir a otras alternativas.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DEL EXCIPIENTE

Ante una fórmula magistral, para la cual no se dispone de bibliografía de referencia, se debe valorar las propiedades físico-químicas del principio activo así como su compatibilidad en los posibles vehículos y excipientes que aseguren la estabilidad.

Polaridad del excipiente

Para favorecer la solubilidad debe ser lo más parecida posible a la del soluto. Cuando el principio activo no va disuelto se puede recurrir a preparar suspensiones.

Tabla 2

Principios activos hidrosolubles (polares)	Soluciones acuosas o jarabes.
Principios activos poco solubles en agua (apolares)	Suspensiones con viscosizante solas (ej. metilcelulosa 1% en agua) o mezcladas con jarabe (1:1).

pH

Cada principio activo en solución tiene un rango de pH en el que presenta su máxima estabilidad y fuera de ese rango puede sufrir transformaciones físicas o químicas que hagan perder esa actividad; por ejemplo, la furosemida es estable a un pH mayor de 8 y el propranolol tiene un pH de máxima estabilidad próximo a 3.

También puede influir en la solubilidad del principio activo; así los alcaloides como la cafeína o la morfina son insolubles en agua en un medio alcalino, pero a un pH ácido se disuelven en ella.

El pH de la fórmula debe mantenerse estable durante todo el periodo de validez y conservación establecido.

Tipos de pacientes

Además, a la hora de seleccionar el excipiente, se han de tener en cuenta factores como la edad, intolerancias, patologías...

En el siguiente artículo de esta serie se revisarán los distintos tipos de excipientes que se utilizan para la elaboración de fórmulas líquidas orales.

RECOMENDACIONES SOBRE LA CADUCIDAD DE ESTOS PREPARADOS

En el caso de no disponer de bibliografía sobre la estabilidad de la fórmula concreta que se está elaborando, se recomienda asignar un plazo de validez conservador en función de la utilización o no de conservantes. Para ello, pueden seguirse los criterios establecidos por el grupo de trabajo de *Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria* (SEFH). (ver tabla 3)

Tabla 3¹

Tipo de fórmulas		Sin abrir el envase (2-8°C)	Una vez abierto el envase (2-8°C)
Sin estudios de estabilidad físico-química	Sin conservante	Máximo 14 días	8 días
	Con conservante		14 días
Con estabilidad físico-química \geq 30 días	Sin conservante	Máximo 30 días	14 días
	Con conservante	Máximo 90 días (salvo menor plazo de estabilidad físico-química)	30 días

(*) Para fórmulas de principios activos que se pueden conservar a temperatura ambiente y a 2-8°C.

¹ Adaptada de: Grupo de Trabajo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Periodo de validez y caducidad de formas farmacéuticas no estériles orales líquidas. *Boletín informativo*. 2015; 4 (1).

ENVASADO, ETIQUETADO Y CONTROL DE CALIDAD

Envasado

El envase que se utilice para acondicionar la fórmula líquida debe ser adecuado y compatible con el contenido. Se suelen emplear frascos de vidrio (inertes con la mayoría de componentes) o plástico (comprobar compatibilidad), de color topacio (que protege a los principios activos fotosensibles). Si el envase es un frasco multidosis, el tapón debe asegurar la hermeticidad del cierre, siendo habitualmente de tipo rosca precedido o no de cierre a presión. También hay que acompañarlo con un dispositivo que permita medir el volumen prescrito de la fórmula a administrar (por ejemplo, una jeringa graduada o una cuchara o cubilete para volúmenes de 5 ml o sus múltiplos).

Cuando se proceda al llenado del frasco, en el caso de las suspensiones y emulsiones conviene dejar un espacio vacío para permitir que en la agitación previa a la dosificación se homogenice el contenido. En el caso de los jarabes, las recomendaciones galénicas establecen llenar el frasco prácticamente en su totalidad para evitar, en lo posible, la evaporación y posterior condensación en las paredes del envase. Sin embargo, es difícil ajustarse a estar directriz en la elaboración extemporánea de fórmulas, puesto que el tiempo que transcurre desde su elaboración a su uso es corto y tras la apertura del envase ese espacio aumenta con cada dosificación.

El frasco debe lavarse previamente antes de envasar la fórmula y realizar el último aclarado con agua purificada, con el objetivo de eliminar cualquier traza metálica o de electrolito que pueda afectar a la estabilidad de la fórmula. Hay que tener la precaución de comprobar que está completamente seco en el caso del envasado de un jarabe, ya que el exceso de agua puede favorecer la fermentación del preparado final.

El envasado de jarabes, además, requiere otras precauciones especiales. No es conveniente hacerlo cuando el jarabe está caliente, porque puede evaporarse parte del agua y al condensarse caer sobre el jarabe posteriormente, con lo que se diluye la parte superior de la fórmula favoreciendo la colonización microbiológica.

Etiquetado y prospecto

La normativa actual (Real Decreto 175/2001) especifica los datos que deben contener las etiquetas de los envases de fórmulas magistrales y preparados oficinales recogidos en el Formulario Nacional y pueden hacerse extensivos a otras fórmulas. Además, el momento de la dispensación debe acompañarse de información oral y escrita (prospecto) para garantizar la correcta identificación, conservación y utilización.

Los datos que debe contener la etiqueta de la fórmula son:

- Denominación de la fórmula magistral, fórmula magistral tipificada o preparado oficial.
- Composición cualitativa y cuantitativa completa, al menos de los principios activos y de los excipientes de declaración obligatoria.
- Forma farmacéutica, vía de administración y cantidad dispensada.
- Número de registro en el Libro Recetario.
- Número de lote, en el caso de preparados oficinales.
- Fecha de elaboración y plazo de validez o caducidad.
- Identificación de la oficina de farmacia o servicio farmacéutico dispensador.
- Condiciones de conservación, si procede.
- Nombre y número del colegiado del facultativo-prescriptor, en el caso de preparaciones que precisen receta.
- Nombre del paciente, en el caso de fórmulas magistrales.
- Advertencia: manténgase fuera del alcance de los niños.

La enunciación de los excipientes utilizados merece una reflexión más profunda. La norma indica que al menos hay que exponer aquellos de declaración obligatoria, cuyo conocimiento resulta necesario por su implicación en la salud de determinados pacientes. En 2008, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió una circular donde recogía un listado

de excipientes considerados de declaración obligatoria para los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente (ver tabla 4). Parece razonable hacer extensible dicho listado a los medicamentos elaborados a través de la formulación magistral.

Tabla 4

Excipientes de declaración obligatoria por vía oral
- Aceite de cacahuete (aceite de arachis)
- Aceite de soja (y de soja hidrogenado)
- Aceite de ricino (y derivados, cremophor)
- Aceite de sésamo
- Almidón de arroz, maíz, patata y sus derivados
- Almidón de trigo, avena, cebada, centeno, o triticale y sus derivados
- Aspartamo (E-951)
- Azúcar invertido
- Colorantes azoicos: tartrazina (E-102), amarillo anaranjado (E-110), azorubicina (E-122), amaranto (E-123), rojo cochinilla (E-124), negro brillante (E-151)
- Etanol
- Fenilalanina
- Formaldehído (E-240)
- Fructosa
- Galactosa
- Glicerol (E-422)
- Glucosa
- Gluten
- Lactitol (E-966)
- Lactosa
- Látex (de caucho natural) (referente al envase primario)
- Maltitol (E-965), maltitol líquido (E-965), isomaltitol (E-953)
- Manitol (E-421)
- Parahidroxibenzoatos y sus ésteres
- Potasio
- Propilenglicol, sus ésteres y sus sales
- Sacarosa
- Sodio
- Sorbitol (E-420)
- Sulfitos, bisulfitos y metabisulfitos
- Xilitol (E-967)

CONTROL DE CALIDAD

La evaluación de los caracteres organolépticos (color, olor, viscosidad, textura) y la determinación de peso y/o volumen son los controles básicos que deben superar todas las fórmulas orales líquidas.

EJEMPLOS DE FÓRMULAS

FN/2003/EX/022 Jarabe simple	FN/2003/FMT/018 Solución de Lugol fuerte (5%)
<p>DISEÑO DE LA FÓRMULA</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sacarosa64g - Agua purificada.....36 g <p>METODOLOGÍA</p> <p>1. Se debe disolver en frío y filtrar a continuación.</p>	<p>PRESCRIPCIÓN MÉDICA</p> <p>Solución de Lugol fuerte</p> <p>DISEÑO DE LA FÓRMULA</p> <ul style="list-style-type: none"> - Iodo.....5 g - Ioduro Potásico.....10g - Agua purificada.....csp 100 ml <p>METODOLOGÍA</p>

<p>ENVASADO Y CONSERVACION Se deben utilizar frascos opacos o de color topacio que se llenarán prácticamente en su totalidad para evitar una evaporación parcial. Se utilizará frascos pequeños y bien secos. Se debe conservar a temperatura inferior a 25°C, para evitar que el calor favorezca la inversión de la sacarosa y la degradación de algunos principios activos.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. En un mortero de vidrio, se tritura el iodo; a continuación, se añade el ioduro de potasio y se mezcla con el iodo hasta que queda homogéneo. 2. Se añade la décima parte del volumen total del agua purificada y se agita hasta completa disolución. 3. Se enrasa al volumen total (100 ml) con la porción restante de agua purificada. 4. Se filtra por filtro de papel.
<p>CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO ACABADO Es un líquido viscoso, incoloro e inodoro. Densidad a 15-20°C: 1.315-1.325g/ml</p>	<p>ENVASADO Y CONSERVACIÓN Envasar en frascos de vidrio topacio. Debe conservarse a temperatura inferior a 30°C.</p>
<p>PLAZO DE VALIDEZ En condiciones óptimas de conservación el periodo de validez es de 2 semanas.</p>	<p>CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO ACABADO Es un líquido de intenso color pardo y olor a iodo.</p>
<p>OBSERVACIONES El tiempo de disolución y filtrado pueden ser elevado. Se pueden añadir conservantes para aumentar el plazo de validez.</p>	<p>PLAZO DE VALIDEZ En condiciones óptimas de conservación el periodo de validez es de 3 meses.</p>

BIBLIOGRAFÍA

- **Herrero H.** Formulación magistral en pediatría. En: Piñeiro G, coordinadora. *Aspectos Prácticos de la Farmacotecnia en un Servicio de Farmacia. Situación actual.* Madrid: Master Line & Prodigio, S.L.; 2011. p. 189-216.
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Formulario Nacional. 2ª Ed. Madrid: 2015.
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Real Farmacopea Española. 5ª Ed. Madrid: 2015.
- **Colegio Oficial de Farmacéuticos de Bizkaia.** Formulación magistral de medicamentos. 5ª ed. Bilbao; 2004.
- **Bossacoma i Busquets F, Villaronga M.** Especialidades farmacéuticas pediátricas y empleo de especialidades no aprobadas para pediatría. *The Pharmaceutical Letter.* 2015; 17 (3): 1-12.
- **Finney E.** Children's medicines: a situational analysis. World Health Organization (WHO), Essential medicines for children programme, 2011. Disponible en: http://www.who.int/childmedicines/progress/CM_analysis.pdf?ua=1
- **Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).** Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population. London: European Medicines Agency (EMA); 2006. EMA/CHMP/PEG/194810/2005. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf
- **Calatayud MA, Balaguer C, Sebastián M, Femenía A, López A.** Formulación magistral para facilitar la toma de la medicación en personas con problemas de deglución. *El Farmacéutico.* 2014; 512: 78-83.
- **Gómez L, Pinillos S.** Guía pediátrica para la administración de fármacos por sonda de alimentación. Madrid; 2008. Disponible en: https://gastroinf.es/sites/default/files/files/GUIA_FARMACOS_POR_SONDA.pdf
- **Grupo de Trabajo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.** Vehículos en formulaciones orales líquidas para pacientes pediátricos. *Boletín informativo.* 2014; 4 (3). Disponible en: <http://grupodetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN32014final.pdf>
- **Fonseca S, O Ferreira A.** Pediatric oral liquid preparations. *Int J Pharm Comp.* 2005; 9 (6): 437-442.
- **Ministerio de Sanidad y Consumo.** Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales. BOE nº 65 de 16 de marzo de 2001.
- **Grupo de Trabajo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.** Periodo de validez y caducidad de formas farmacéuticas no estériles orales líquidas. *Boletín informativo.* 2015; 4 (1). Disponible en: http://grupodetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN_1_2015.pdf
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Información sobre los excipientes en el etiquetado, prospecto y ficha técnica de los medicamentos de uso humano. Circular 2/2008. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/circulares/medicamentosUsoHumano/2008/docs/circular_02-2008_instruccion-excipientes.pdf
- **Atienza M, Martínez J, Álvarez C.** Formulación en farmacia pediátrica. 4ª ed. Madrid: AMV; 2011