

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE**

IDiBE

Programa de Doctorado en Biología Molecular y Celular



TESIS DOCTORAL

**MEDICAMENTOS APROPIADOS PARA PEDIATRÍA.  
UTILIZACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN  
BIOFARMACÉUTICA PEDIÁTRICO PROVISIONAL  
COMO HERRAMIENTA DE DECISIÓN**

JOSÉ MANUEL DEL MORAL SÁNCHEZ

**Directora:** Dra. María Isabel González Álvarez

**Codirectora:** Dra. María del Val Bermejo Sanz

Elche, 2021







Esta Tesis Doctoral se presenta bajo la modalidad de Tesis por compendio de trabajos previamente publicados o aceptados para publicación conforme a la Normativa de Estudios de Doctorado aprobada en virtud del Real Decreto 99/2011 del 28 de enero.

A continuación se detallan las referencias,

**Título** Biopharmaceutical optimization in neglected diseases for paediatric patients by applying the provisional paediatric biopharmaceutical classification system

**Figura** Primer autor

**Revista y DOI** British Journal of Clinical Pharmacology, DOI: 10.1111/bcp.13650

**Factor de impacto** 3.867 (Q1- Pharmacology and Pharmacy )

**Año de publicación y DOI** 2018

**Título** Impact on intestinal permeability of pediatric hyperosmolar formulations after dilution: Studies with rat perfusion method

**Figura** Primer autor

**Revista y DOI** International Journal of Pharmaceutics, DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.12.047

**Factor de impacto** 4.213 (Q1- Pharmacology and Pharmacy )

**Año de publicación** 2019

**Título** Classification of WHO Essential Oral Medicines for Children Applying a Provisional Pediatric Biopharmaceutics Classification System

**Figura** Primer autor

**Revista y DOI** Pharmaceutics, DOI:10.3390/pharmaceutics11110567

**Factor de impacto** 4.421 (Q1 - Pharmacology and Pharmacy )

**Año de publicación** 2019

**Título** Availability of authorizations from EMA and FDA for age-appropriate medicines contained in the WHO Essential Medicines List for Children  
2019

**Figura** Primer autor

**Revista y DOI** Pharmaceutics, DOI:10.3390/pharmaceutics12040316

**Factor de impacto** 4.421 (Q1 - Pharmacology and Pharmacy )

**Año de publicación** 2020





La Dra. MARIA ISABEL GONZÁLEZ ÁLVAREZ, Profesora Titular de la Universidad Miguel Hernández de Elche, y la Dra. MARÍA DEL VAL BERMEJO SANZ, Catedrática de la Universidad Miguel Hernández de Elche,

#### **CERTIFICAN**

que el presente trabajo titulado **MEDICAMENTOS APROPIADOS PARA PEDIATRÍA. UTILIZACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA PEDIÁTRICO PROVISIONAL COMO HERRAMIENTA DE DECISIÓN**, presentado por D. José Manuel del Moral Sánchez para optar al grado de Doctor, ha sido realizado bajo su dirección y asesoramiento y que, habiéndose concluido el trabajo experimental y bibliográfico, autorizan la presentación de esta Tesis Doctoral para que sea juzgada por el tribunal correspondiente.

Y para que así conste, firman el presente certificado en Elche en 2020.

FDO. DRA. MARÍA ISABEL  
GONZÁLEZ ÁLVAREZ

FDO. DRA. MARIA DEL VAL  
BERMEJO SANZ







La Dra. ASIA FERNANDEZ CARVAJAL, Catedrática del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Coordinadora del Programa de Doctorado en Biología Molecular y Celular del Instituto de Investigación, Desarrollo e Innovación en Biotecnología Sanitaria de Elche (IDiBE) de la Universidad Miguel Hernández de Elche,

### **CERTIFICA**

que el trabajo presentado por el doctorando D. José Manuel del Moral Sánchez para optar al grado de Doctor titulado **MEDICAMENTOS APROPIADOS PARA PEDIATRÍA. UTILIZACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA PEDIÁTRICO PROVISIONAL COMO HERRAMIENTA DE DECISIÓN**, reúne los indicios de calidad mínimos exigidos por el programa por lo que se autoriza la presentación de esta Tesis Doctoral para que sea juzgada por el tribunal correspondiente.

Y para que así conste, firma el presente certificado en Elche en 2020.

Dra. Asia Fernández Carvajal



*A mi familia*



# ÍNDICES Y ABREVIATURAS

---



## Índice de contenidos

<b>RESUMEN</b> .....	<b>29</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>31</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>37</b>
1. LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA Y LOS CAMBIOS DURANTE EL CRECIMIENTO .....	38
1.1. Población pediátrica .....	38
1.2. Factores fisiológicos y gastrointestinales durante el desarrollo.....	39
1.2.1. pH gástrico.....	40
1.2.2. Vaciamiento gástrico.....	41
1.2.3. Secreción biliar .....	42
1.2.4. Morfología y motilidad intestinal .....	42
1.2.5. Transportadores activos y enzimas intestinales metabolizadoras de fármacos .....	43
2. FARMACOTERAPIA EN PEDIATRÍA .....	47
2.1. Posología y utilización off-label de medicamentos .....	47
2.2. Extrapolación a pediatría de datos farmacocinéticos de adultos .....	50
2.3. Bases reguladoras y programas especiales para medicamentos pediátricos en la EMA y la FDA .....	50
3. ADMINISTRACIÓN ORAL DE MEDICAMENTOS EN PEDIATRÍA .....	54
3.1. Aceptabilidad de formas farmacéuticas.....	54
3.1.1. Palatabilidad y la mezcla de medicamentos con comida o bebida.....	55
3.2. Formas Farmacéuticas Clásicas .....	56
3.2.1. Manipulación de medicamentos para adultos.....	56
3.2.2. Comprimidos de liberación rápida sin cubiertas .....	57
3.2.3. Cápsulas duras y blandas.....	58
3.2.4. Formas líquidas: soluciones, suspensiones y emulsiones orales.....	59
3.2.5. Formas efervescentes.....	61
3.2.6. Soluciones para administración intravenosa .....	61
3.3. Formas Farmacéuticas Adecuadas para pediatría.....	62
3.3.1. Sistemas multipartícula: minicomprimidos, gránulos y pellets .....	63
3.3.2. Minicomprimidos .....	64
3.3.3. Formas orodispersables: comprimidos, minicomprimidos, liofilizados y películas o films.....	65
3.3.4. Comprimidos masticables.....	66
3.4. Excipientes apropiados en pediatría .....	67
4. EL SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA.....	69
4.1. Herramientas biofarmacéuticas para el desarrollo de medicamentos .....	69
4.1.1. Ensayos de disolución .....	69
4.1.2. Modelado Farmacocinético de Base Fisiológica .....	70
4.1.3. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.....	71
4.2. Fundamento teórico del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica .....	71
4.3. Clasificación: las cuatro Clases BCS .....	73
4.4. Solubilidad.....	76

4.4.1. Valoración de la solubilidad en un BCS: concepto de número de dosis .....	76
4.5. Permeabilidad .....	78
5. EL SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA PEDIÁTRICO.....	80
5.1. Antecedentes: Publicaciones más relevantes respecto a pBCS .....	80
5.2. Solubilidad en el pBCS.....	82
5.2.1. Máxima dosis a administrar pediátrica ( $M_{0\text{ ped}}$ ).....	83
5.2.2. Volumen inicial gástrico pediátrico.....	83
5.3. Permeabilidad en el pBCS .....	85
5.4. Implicaciones biofarmacéuticas de la utilización del pBCS en el desarrollo de medicamentos. ....	86
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>91</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>95</b>
Módulo 1. La carencia de medicamentos apropiados para pediatría. ....	96
Módulo 2. Diseño de un Sistema de Clasificación Biofarmacéutica Pediátrico .....	99
Módulo 3. Influencia de la osmolaridad de la formulación en la permeabilidad del fármaco administrado.....	104
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>113</b>
Módulo 1. La carencia de medicamentos apropiados para pediatría. ....	114
1. Evaluar la disponibilidad de autorizaciones de comercialización de medicamentos orales para niños en la FDA y en la EMA; y analizar la adecuación para su administración pediátrica .....	114
Módulo 2. Diseño de un Sistema de Clasificación Biofarmacéutica Pediátrico .....	127
2. Clasificar según un Sistema de Clasificación Biofarmacéutica pediátrico provisional seis fármacos utilizados en el tratamiento de enfermedades desatendidas, debido a su importancia terapéutica en países en vías de desarrollo.....	127
3. Diseñar un Sistema de Clasificación Biofarmacéutica pediátrica provisional de los fármacos orales contenidos en la lista publicada por la OMS de Medicamentos Esenciales en Pediatría, identificando los cambios desfavorables que se producen respecto al adulto. ....	134
Módulo 3. Influencia de la osmolaridad de la formulación en la permeabilidad del fármaco administrado.....	143
4. Determinar la osmolaridad de medicamentos orales formulados en formas farmacéuticas líquidas, incluyendo fórmulas magistrales y medicamentos comerciales.....	143
5. Caracterizar la permeabilidad efectiva de cinco fármacos formulados a diferentes osmolaridades utilizando un modelo de perfusión intestinal en rata; y establecer una relación entre la osmolaridad de la formulación administrada y la permeabilidad del fármaco con el fin de predecir el comportamiento de otros medicamentos. .	145
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>153</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>159</b>



<b>ANEXO: COMPENDIO DE TRABAJOS .....</b>	<b>177</b>
MÓDULO 1. LA CARENCIA DE MEDICAMENTOS APROPIADOS PARA PEDIATRÍA.....	179
Availability of authorizations from EMA and FDA for age-appropriate medicines contained in the WHO Essential Medicines List for Children 2019 .....	179
ABSTRACT .....	181
INTRODUCTION .....	182
MATERIALS AND METHODS .....	183
RESULTS .....	184
DISCUSSION .....	186
CONCLUSIONS.....	189
REFERENCES.....	198
MÓDULO 2. DISEÑO DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMAÉUTICA PEDIÁTRICO....	203
Biopharmaceutical optimization in neglected diseases for paediatric patients by applying the provisional paediatric biopharmaceutical classification system.....	203
ABSTRACT .....	205
INTRODUCTION.....	207
METHODS.....	210
RESULTS.....	214
DISCUSSION .....	221
CONCLUSION .....	227
REFERENCES.....	228
Classification of WHO Essential Oral Medicines for Children Applying a Provisional Pediatric Biopharmaceutics Classification System .....	237
ABSTRACT .....	239
INTRODUCTION.....	240
MATERIALS AND METHODS.....	242
RESULTS.....	244
DISCUSSION .....	250
CONCLUSIONS.....	254
REFERENCES.....	258
MÓDULO 3. INFLUENCIA DE LA OSMOLARIDAD DE LA FORMULACIÓN EN LA PERMEABILIDAD DEL FÁRMACO ADMINISTRADO.....	263
Impact on intestinal permeability of pediatric hyperosmolar formulations after dilutions: Studies with rat perfusion method .....	263
ABSTRACT .....	265
INTRODUCTION.....	267
MATERIALS AND METHODS.....	268
RESULTS.....	272
DISCUSSION .....	276
CONCLUSION.....	280
REFERENCES.....	281

## Índice de tablas

Tabla 1. Subpoblaciones pediátricas según rangos de edad.....	38
Tabla 2. Diferentes grupos dentro de la población neonatal.....	39
Tabla 3. Matriz de formas farmacéuticas respecto a la edad.....	63
Tabla 4. Formas farmacéuticas según su adecuación en pediatría.....	66
Tabla 5. Excipientes inapropiados en el paciente pediátrico.....	68
Tabla 6. Comparación de los diferentes volúmenes utilizados en la bibliografía para la construcción de un pBCS provisional hasta la actualidad.....	85
Tabla 7. Definiciones de solubilidad.....	101
Tabla 8. Definiciones de alta/baja solubilidad y alta/baja permeabilidad.....	101
Tabla 9. Procedimientos validados para el análisis en HPLC.....	106
Tabla 10. Disponibilidad de autorizaciones y formas farmacéuticas apropiadas para la edad de la EMLc 2019 de la OMS.....	115
Tabla 11. Parámetros comunes para obtener la clasificación pBCS.....	127
Tabla 12. Valores de solubilidad de los fármacos seleccionados.....	128
Tabla 13. Clasificación provisional pBCS de los seis fármacos seleccionados con recomendaciones de formulación.....	129
Tabla 14. Parámetros comunes para obtener el pBCS.....	135
Tabla 15. Comparación de los diferentes volúmenes utilizados en la bibliografía para la construcción de un pBCS provisional hasta la actualidad, en comparación con los utilizados en la presente Tesis Doctoral.....	135
Tabla 16. Clasificación pBCS provisional de los fármacos con cambios desfavorables respecto al BCS adulto.....	140
Tabla 17. Clasificación pBCS provisional de los fármacos con cambios favorables respecto al BCS adulto.....	141
Tabla 18. Clasificación pBCS provisional de los fármacos orales que se incorporan a la séptima edición de la EMLc.....	142
Tabla 19. Determinaciones de osmolaridad de medicamentos y fórmulas magistrales.....	144
Tabla 20. Fracción oral ( $f_a$ ) absorbida calculada para cada condición de osmolaridad ensayada.....	149

***Anexo: Compendio de Trabajos Publicados***Artículo 1. delMoral-Sánchez JM et. al, Pharm 2020

Table A.1. Authorization availability and pediatric oral age-appropriate forms of EMLc 2019 by WHO..190

Artículo 2. delMoral-Sánchez JM et. al, BJCP 2019

Table 1. Solubility definitions.....212

Table 2 Shared parameters to obtain pBCS classification.....214

Table 3 Solubility values of selected NTD drugs. ....215

Table 4. Provisional pBCS Classification of the six selected drugs with formulation recommendations....216

Artículo 3. delMoral-Sánchez JM et. al, Pharm 2019

Table 1. Solubility definitions.....244

Table 2. Shared parameters to obtain the pediatric biopharmaceutics classification system (pBCS) classification. ....245

Table 3. Provisional pBCS classification of drugs with unfavorable changes with respect to adult BCS (aBCS). ....248

Table 4. Provisional pBCS classification of drugs with favorable changes with respect to aBCS.....249

Table A.1. Provisional pBCS classification of oral drugs from the WHO Model List of Essential Medicines for Children. ....255

Artículo 4. delMoral-Sánchez JM et. al, IJP 2019

Table 1. Validated procedures for HPLC analysis.. ....270

Table 2. 1:1, 1:4 and 1:8 osmolality measurements of drug products and compounded formulations.....274

Table 3. Oral fraction ( $f_a$ ) absorbed calculate for each condition of osmolality assayed.....280

## Índice de imágenes

Imagen 1. Evolución esquemática del pH gástrico desde el nacimiento en comparación con el pH gástrico del adulto.....	41
Imagen 2. Comprimidos fraccionados en los que se puede observar las posibles pérdidas y las fracciones desiguales obtenidas.....	58
Imagen 3. Sistema de dosificación en forma de jeringa para sistemas multipartícula.....	64
Imagen 4. Sistema de dosificación en forma de paja precargada.....	64
Imagen 5. Neonato con un mini-comprimido antes de ser tragado .....	65
Imagen 6. Las cuatro clases del BCS basada en la clasificación propuesta por Amidon <i>et al.</i> ....	74
Imagen 7. Clasificación BCS según la extensión propuesta por Tsume <i>et al.</i> atendiendo a propiedades físicoquímicas.....	75
Imagen 8. Explicación gráfica del significado del parámetro Número de dosis .....	77
Imagen 9. Explicación gráfica del significado del coeficiente de reparto.....	78
Imagen 10. Representación esquemática de la técnica de perfusión <i>in situ</i> en rata basada en el método de Doluisio.....	106
Imagen 11. Porcentaje de formas farmacéuticas orales en la EMLc (2019) que figuran como autorizadas por la EMA y la FDA. ....	123
Imagen 12. Porcentaje de formas farmacéuticas orales en la EMLc (2019) que constan como formas apropiadas para pediatría en la EMA y la FDA.....	124
Imagen 13. Porcentaje de fármacos orales de la EMLc (2019) por grupo terapéutico ATC. ....	125
Imagen 14. Comparación de la disponibilidad de formas farmacéuticas orales apropiadas para pediatría por grupo terapéutico ATC. ....	126
Imagen 15. Distribución de fármacos clasificados como altamente solubles por grupos de edad.....	136
Imagen 16. Distribución de la clasificación provisional pBCS en neonatos (0 - 1 mes) .....	138
Imagen 17. Distribución de la clasificación provisional pBCS en lactantes (1 – 24 meses) .....	139
Imagen 18. Distribución de la clasificación provisional pBCS en niños (2 - 12 años) .....	139
Imagen 19. Valores de permeabilidad medios en cm/s y volúmenes medios en mL al finalizar el experimento de los fármacos seleccionados en intestino de rata Wistar en las tres condiciones ensayadas.....	146
Imagen 20. Correlaciones entre el método <i>in situ</i> en rata con la fracción oral absorbida en humanos .....	148

**Anexo: Compendio de Trabajos Publicados**Artículo 1. delMoral-Sánchez JM et. al, Pharm 2020

Figure 1. Percentage of oral dosage forms in Essential Medicines List for children (EMLc) 2019 listed as authorized medicines by European Medicines Agency (EMA) and United States Food and Drug Administration (FDA).....	184
Figure 2. Percentage of oral dosage forms in EMLc 2019 listed as authorized age-appropriate medicines by EMA and FDA.....	185
Figure 3. Percentage of oral drugs listed in EMLc by Anatomical Therapeutic Chemical (ATC). ....	185
Figure 4. Comparison of the availability of authorized oral age-appropriate dosage forms within therapeutic (ATC) classes. ....	186

Artículo 2. delMoral-Sánchez JM et. al, BJCP 2019

Figure 1. Different BCS drug classes proposed by Amidon et al.....	208
Figure 2. Chemical structures of the selected drugs.....	210

Artículo 3. delMoral-Sánchez JM et. al, Pharm 2019

Figure 1. Distribution of high solubility drugs for each age group. ....	245
Figure 2. Distribution of provisional pBCS classification in neonates (0–1 month). ....	246
Figure 3. Distribution of provisional pBCS classification in infants (1–24 months). ....	246
Figure 4. Distribution of provisional pBCS classification in children (2–12 years). ....	247

Artículo 4. delMoral-Sánchez JM et. al, IJP 2019

Figure 1. Mean permeability values in cm/s and mean volumes in mL at the end of experiment for selected drugs in Wistar rat intestine for the three tested conditions. ....	275
Figure 2 Correlations between in situ method in rat and oral human fraction absorbed .....	279



## Abreviaturas

<i>A</i>	Área de superficie
<i>aBCS</i>	Sistema de Clasificación Biofarmacéutica de adultos
<i>ARN<sub>m</sub></i>	ARN mensajero
<i>ATC</i>	Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química
<i>AUC</i>	Área Bajo la Curva
<i>BCS</i>	Sistema de Clasificación Biofarmacéutica
<i>BSA</i>	Área de Superficie Corporal
<i>CDC</i>	<i>Center for Disease Control and Prevention</i>
<i>CIMA</i>	Catálogo de medicamentos de la Agencia Española del Medicamento
<i>C<sub>s</sub></i>	Solubilidad
<i>C<sub>t</sub></i>	Concentración intestinal de fármaco en el tiempo <i>t</i>
<i>CYP450</i>	Citocromo P450
<i>Da</i>	Dalton
<i>D<sub>0</sub></i>	Número de dosis
<i>ECN</i>	Enterocolitis necrotizante
<i>EMA</i>	Agencia Europea del Medicamento ( <i>European Medicines Agency</i> )
<i>EMLc</i>	Lista de Medicamentos Esenciales para niños de la OMS
<i>EuPFI</i>	<i>European Paediatric Formulation Initiative</i>
<i>F<sub>a</sub></i>	Fracción oral absorbida
<i>FDA</i>	<i>Food and Drug Administration</i> de Estados Unidos
<i>GI</i>	Gastrointestinal
<i>HPLC</i>	Cromatografía líquida de alta resolución
<i>ICH</i>	Conferencia Internacional de Armonización
<i>iPSP</i>	<i>initial Pediatric Study Plan</i>
<i>IVIV</i>	<i>In vitro – in vivo</i>
<i>J<sub>w</sub></i>	Flujo de fármaco a través de una membrana
<i>k<sub>0</sub></i>	Constante de orden cero de reabsorción de agua
<i>L</i>	Longitud del intestino
<i>logD</i>	Coefficiente de reparto dependiente del pH
<i>logP</i>	Coefficiente de reparto independiente del pH
<i>M<sub>0</sub></i>	Mayor dosis de un medicamento (en cantidad)
<i>M<sub>0,ped</sub></i>	Mayor dosis de un medicamento (en cantidad) en pediatría
<i>MDR-1</i>	<i>Multidrug Resistance protein-1</i>
<i>NTD</i>	Enfermedad tropical desatendida
<i>OMS</i>	Organización Mundial de la Salud

$Osm_D$	Osmolaridad de la dilución
$Osm_F$	Osmolaridad de la formulación
$Osm_{WFI}$	Osmolaridad del agua para inyección
$P_{app}$	Permeabilidad efectiva
$pBCS$	Sistema de Clasificación Biofarmacéutica pediátrico
$PBPK$	Modelado Farmacocinético de Base Fisiológica
$PDCO$	Comité Pediátrico (EMA)
$PEPT1$	Transportador de péptidos 1
$PeRC$	<i>Pediatric Review Committee</i> (FDA)
$p-GP$	Glicoproteína P
$PIP$	Plan de Investigación Pediátrica
$PK/PD$	Farmacocinético/Farmacodinámico
$PUMA$	<i>Paediatric Use Marketing Authorisation</i>
$R$	Radio efectivo del segmento intestinal
$r.p.m.$	Revoluciones por minuto
$SNC$	Sistema Nervioso Central
$UE$	Unión Europea
$t_{end}$	Tiempo de duración
$V_D$	Volumen de la dilución
$V_{end}$	Volumen al final del experimento
$V_F$	Volumen de formulación
$V_0$	Volumen gástrico inicial
$V_t$	Volumen en cada punto de tiempo
$V_{WFI}$	Volumen de agua para inyección
$WFI$	Agua para inyección







# RESUMEN - *ABSTRACT*

---



## Resumen

Tradicionalmente, la población pediátrica se ha considerado huérfana en cuanto a disponibilidad de medicamentos orales apropiados que permitan flexibilidad en su dosificación y que sean palatables y seguros para el niño. Las herramientas biofarmacéuticas que actualmente se utilizan en el desarrollo de medicamentos orales están implementadas para las características de los adultos, y la extrapolación a los niños no está justificada debido a las grandes diferencias existentes; especialmente, respecto a neonatos y lactantes menores de seis meses. El avance en la biofarmacia pediátrica requiere un mayor conocimiento tanto de la ontogenia de los procesos de absorción, como de las diferencias fisiológicas entre las diferentes subpoblaciones pediátricas, y con respecto a los adultos.

Debido a la carencia de medicamentos específicos, el paciente pediátrico ha sido tratado típicamente con formas líquidas comerciales o con medicamentos para adultos manipulados o reformulados para su administración. A pesar de ello, y gracias a los grandes esfuerzos llevados a cabo por parte de las agencias reguladoras, en los últimos años se ha observado un incremento en la comercialización de formas farmacéuticas innovadoras que cumplen con las necesidades infantiles.

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica fue uno de los grandes hitos de la biofarmacia en el siglo XX, convirtiéndose a día de hoy en una de las herramientas fundamentales en el desarrollo de medicamentos. Esta herramienta está diseñada en función de las características de los adultos y no permite la extrapolación a niños debido, fundamentalmente, al desconocimiento de factores dependientes del crecimiento como, por ejemplo, las características de los fluidos gastrointestinales que podrían afectar a los parámetros de solubilidad y permeabilidad intestinal del fármaco administrado. Teniendo en cuenta que las características de la población infantil difieren según el rango de edad, es necesario diseñar clasificaciones de solubilidad y permeabilidad en función del crecimiento, obteniendo así clasificaciones por tramos de edad o subpoblaciones.

En este sentido, el objetivo del presente proyecto de Tesis Doctoral se centra en el estudio del estado actual del desarrollo de medicamentos para pediatría. Para ello, se aborda el estudio de la situación actual de la farmacoterapia pediátrica, explorando la disponibilidad comercial de medicamentos apropiados para la edad; proponiendo un Sistema de Clasificación Biofarmacéutica pediátrico para el diseño y evaluación de medicamentos; y caracterizando los cambios de permeabilidad de distintos fármacos con la modificación de la osmolaridad de sus formulaciones.

En esta Tesis Doctoral se ha diseñado un Sistema de Clasificación Biofarmacéutica pediátrico (pBCS) provisional y se han clasificado en él los 143 fármacos orales procedentes de la Lista de Medicamentos Esenciales para Pediatría de la Organización Mundial de la Salud. Además, se han comparado los resultados con la clasificación adulta, identificando los fármacos que sufren cambios desfavorables respecto a ella. A la luz de los resultados obtenidos, se puede deducir que el desarrollo de un pBCS validado facilitaría el diseño de medicamentos apropiados para la edad y aumentaría la eficacia y seguridad terapéutica. Los cambios desfavorables respecto al adulto podrían tener un efecto en la biodisponibilidad oral de los fármacos, por lo que se ha explorado el efecto de los excipientes en las formulaciones, con especial atención a la osmolaridad de las formas líquidas orales para pediatría. Se ha observado un aumento de la permeabilidad inversamente proporcional a la osmolaridad de la formulación administrada, efecto que puede comprometer la seguridad de medicamentos en los que no conviene modificar su fracción oral absorbida o aquellos con estrecho margen terapéutico.

Los resultados obtenidos aportan una visión general de la necesidad de aumento tanto de la comercialización de medicamentos apropiados, como del desarrollo de estrategias de formulación en pediatría; y pone de manifiesto la importancia de disponer de un pBCS validado. Esto reduciría la necesidad de formular a partir de medicamentos para adultos con diferentes osmolaridades que pueden llegar a comprometer la biodisponibilidad.

## Abstract

Traditionally, pediatric population has been considered as orphan in terms of availability of age-appropriate oral medicines that allow flexibility in dosage, and that are palatable and safe for children. The biopharmaceutical tools currently used in the development of oral medicines are implemented for the characteristics of adults, and extrapolation to children is not justified due to the large differences that exist, especially with respect to neonates and infants under six months. In order to make progress on pediatric biopharmacy, it is necessary to have a better understanding of the ontogeny of the absorption processes and the physiological differences between the different pediatric subpopulations, and with respect to adults.

Due to the lack of specific formulations, the pediatric patient has been typically treated with commercial liquid forms or with adult medicines manipulated or reformulated to be administered. Despite this, and thanks to great efforts on the part of the regulatory agencies, in recent years there has been an increase in the commercialization of innovative pharmaceutical forms that meet the needs of pediatrics.

The Biopharmaceutical Classification System was one of the great milestones of biopharmacy in the twentieth century and has become one of the fundamental tools in the development of medicines. This tool is designed for adults and does not allow its extrapolation to children, mainly due to the lack of knowledge of factors during growth, such as the characteristics of gastrointestinal fluids that could affect the parameters of solubility and intestinal permeability of the drug administered. Taking into account that the characteristics of the pediatric population differ according to their age range, it is necessary to design classifications of solubility and permeability according to growth, obtaining in this way classifications by age groups or subpopulations.

For this reason, the objective of this Doctoral Thesis project is focused on studying the current state of drug development for pediatrics. For this purpose, the study of the current situation of pediatric pharmacotherapy is approached, exploring the commercial availability

of age-appropriate medicines; proposing a Pediatric Biopharmaceutical Classification System for the design and assessment of medicines; and characterizing the changes in permeability of different drugs with the modification of the osmolarity of their formulations.

In this Doctoral Thesis, a provisional Pediatric Biopharmaceutical Classification System (pBCS) has been designed and the 143 oral drugs included in the World Health Organization's List of Essential Medicines for Pediatrics have been classified according to it. In addition, the results have been compared with the adult classification, identifying the drugs that suffer unfavorable changes with respect to this one. In light of the results obtained, it can be deduced that developing a validated pBCS would facilitate the development of age-appropriate medicines and increase therapeutic efficacy and safety. The unfavorable changes could have an effect on the oral bioavailability of drugs, so the effect of excipients in formulations has been explored, focusing on the osmolarity of oral liquid forms for pediatrics. An increase in permeability has been observed that is inversely proportional to the osmolarity of the formulation administered, an effect that can compromise safety of drugs where it is not advisable to modify their oral absorbed fraction or those with a narrow therapeutic range.

The results obtained provide an overview of the need for an increase in commercial age-appropriate medicines and formulation strategies in pediatrics, and highlight the importance of having a validated pBCS. This would reduce the need to formulate from adult medications with different osmolarities that can compromise bioavailability.







# INTRODUCCIÓN

---



## INTRODUCCIÓN

Tradicionalmente, el paciente pediátrico se ha considerado como huérfano terapéutico[1] debido a la ausencia de medicamentos diseñados específicamente para él, atendiendo a seguridad y adecuación de administración. La investigación, regulación y desarrollo de medicamentos se ha focalizado históricamente en el paciente adulto[2].

Los niños no son pequeños adultos y por tanto, necesitan medicamentos adecuados atendiendo a su fisiología, cantidades adecuadas de fármaco por dosis y habilidades para deglutir medicamentos; con el fin de reducir errores de medicación. Para la farmacoterapia pediátrica es necesario avanzar y disponer de medicamentos con dosificación simple, precisa y segura.

En la presente introducción se expondrán aspectos de especial relevancia en el desarrollo de medicamentos adecuados para pediatría, como los cambios que se producen en el organismo durante el crecimiento, las herramientas biofarmacéuticas más relevantes y las formas farmacéuticas más apropiadas.

## 1. LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA Y LOS CAMBIOS DURANTE EL CRECIMIENTO

### 1.1. Población pediátrica

La población pediátrica es el grupo de individuos o pacientes de edades comprendidas entre el nacimiento y los 18 años. Este periodo se caracteriza por ser una etapa de rápido crecimiento y desarrollo, lo que supone una gran variabilidad en estos pacientes que hace necesaria una clasificación en subpoblaciones. Según la Agencia Europea del Medicamento (EMA)[3] y la Food and Drug Administration de Estados Unidos (FDA)[4], se pueden definir las siguientes subpoblaciones atendiendo a rangos de edad pediátrica (Tabla 1):

Subpoblación	Rango de edad
Neonatos	0-28 días
Lactantes	1-24 meses
Niños <sup>1</sup>	2-12 años
Adolescentes	13-18 años

Tabla 1. Subpoblaciones pediátricas según rangos de edad.

Los rangos de edad definidos en la Tabla 1 reflejan los siguientes cambios biológicos: cambios tras el nacimiento, el crecimiento acelerado, el crecimiento gradual desde los 2 a los 12 años y por último, el crecimiento adolescente hasta la madurez de un adulto.

Merece una especial mención la distinción entre diferentes grupos dentro del neonato (Tabla 2) dada la gran variabilidad farmacocinética y farmacodinámica interindividual, ya que los procesos de maduración pueden estar incompletos en el momento del nacimiento dependiendo, principalmente, del tiempo de gestación.

---

<sup>1</sup> A lo largo de este texto, se podrá encontrar el término “niño” para referirse a cualquier edad pediátrica. Siempre que se refiera a la edad comprendida entre 2 y 12 años, vendrá acompañado del rango de edad correspondiente.

Denominación	Definición
<b>Prematuro</b>	Neonato que ha nacido antes de las 37 semanas de gestación
<b>A término</b>	Neonato nacido entre las 38 y 42 semanas de gestación
<b>Postérmino</b>	Neonato nacido después de las 42 semanas de gestación
<b>De extremadamente bajo peso</b>	Neonato con menos de 1kg al nacer
<b>De muy bajo peso</b>	Neonato con menos de 1,5kg al nacer
<b>De bajo peso</b>	Neonato con menos de 2,5kg al nacer

Tabla 2. Diferentes grupos dentro de la población neonatal

El grupo de niños de 2 a 12 años es el más amplio en cuanto a rango de edad y puede ser subdividido en: preescolares (2-5 años) y escolares (6-12 años). Esta subclasificación se suele referir a la aceptación y capacidad de uso de las diferentes formas farmacéuticas como se verá más adelante.

## 1.2. Factores fisiológicos y gastrointestinales durante el desarrollo

La fisiología intraluminal del tracto gastrointestinal (GI) afecta directa y significativamente a la biodisponibilidad oral de fármacos[5]; por tanto, resulta de gran importancia conocer los cambios que se producen durante el crecimiento.

La Liberación y la Absorción del proceso LADME<sup>2</sup> son los procesos que se pueden ver afectados a nivel del tracto GI en la administración oral en pediatría respecto al adulto. La liberación del fármaco desde su forma farmacéutica puede diferir respecto al adulto debido a la diferencia en el tiempo de tránsito intestinal y en la composición de fluidos en los que se va a disolver el medicamento[6]. El proceso de absorción de un fármaco por vía oral es complejo y se ve influenciado por factores que dependen del paciente y del fármaco, como son la solubilidad del fármaco en el ambiente GI, el proceso de disolución, la permeabilidad y el metabolismo presistémico.

---

<sup>2</sup> LADME es el acrónimo de Liberación, Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción; los procesos farmacocinéticos por los que pasa el fármaco cuando es administrado.

La disolución y la absorción intestinal de un fármaco depende tanto de las características fisicoquímicas del propio fármaco, como de las características fisiológicas del individuo al que se administra (pH gastrointestinal, volumen gástrico, tiempo de vaciado gástrico, tránsito y morfología intestinal, enzimas metabolizadoras, etcétera). Todos estos factores pueden ser diferentes en el niño respecto al adulto, de modo que administrar un medicamento destinado a adultos ajustando la dosis según el tamaño corporal no es factible, ya que los procesos fisiológicos no se desarrollan linealmente con el crecimiento. Este tipo de aproximaciones pueden derivar en resultados infraterapéuticos y efectos adversos. Un ejemplo de efecto adverso provocado por la falta de similitud entre el niño y el adulto es el síndrome gris del recién nacido causado por cloranfenicol[7] debido a la inmadurez metabólica y acumulación del fármaco con posible desenlace fatal.

Seguidamente, se abordarán los aspectos fisiológicos y anatómicos que influyen en la absorción oral, y su evolución con el crecimiento del individuo desde su nacimiento.

### **1.2.1.pH gástrico**

El pH del medio en el que está disuelto un fármaco va a condicionar la estabilidad de la molécula y su absorción, debido al grado de ionización. Por tanto, los cambios que se produzcan en el pH intraluminal afectarán a la solubilidad luminal de la forma no ionizada[5], y podrán afectar directamente a la cantidad relativa de fármaco disponible para ser absorbido[8,9].

El pH gástrico en el momento del nacimiento es cercano a la neutralidad (pH 6-8) [10,11], debido, probablemente, a la presencia de líquido amniótico en el estómago[10]. Como puede observarse en la Imagen 1, en las primeras horas de vida el pH cae hasta alcanzar valores ácidos en torno a pH 2-3, para neutralizarse de nuevo tras 24-72h de vida[6]. Esta neutralización va seguida de un decrecimiento progresivo hasta alcanzar valores adultos (pH 1-2) a los 2 años[6,12].



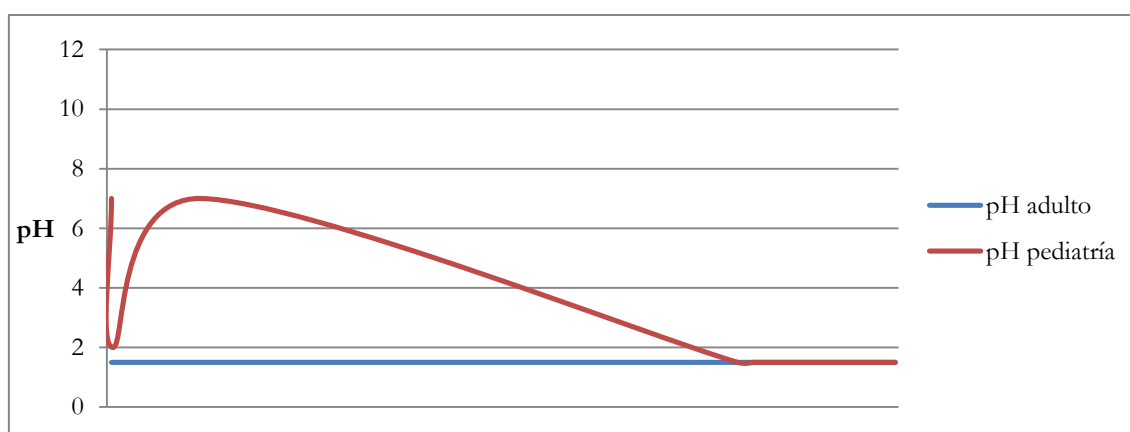


Imagen 1. Evolución esquemática del pH gástrico desde el nacimiento en comparación con el pH gástrico del adulto. Fuente: *Elaboración propia*.

Las condiciones de pH cercanas de la neutralidad en las primeras etapas de vida pueden condicionar la biodisponibilidad de fármacos. Por ejemplo, fármacos ácidos débiles como la amoxicilina verían aumentada su absorción, como se ha visto en estudios en los que las concentraciones séricas estaban aumentadas respecto a adultos[13]. Inversamente, dichos valores de pH gástrico afectarían negativamente a la absorción de bases débiles como ketoconazol, debido a la reducción de su solubilidad al estar en su forma no ionizada[6,14].

### 1.2.2. Vaciamiento gástrico

El vaciamiento gástrico y la motilidad intestinal influyen directamente en la velocidad y el grado de absorción del fármaco[10,15]. El vaciamiento gástrico se puede ver afectado por múltiples factores entre los que se incluyen el estado de ayuno, la composición del alimento ingerido, la postura, el apetito, el desarrollo psicomotor, factores patológicos, etcétera[16].

En edades muy tempranas, el vaciamiento gástrico se comporta como un proceso monofásico lento con un tiempo medio de 45-141 min[10]. Además, existe evidencia de velocidades más lentas en neonatos prematuros[17,18]. Por el contrario, en el adulto sano, es un proceso bifásico consistente en una primera fase rápida (10 min) seguida de una fase lenta exponencial[10,19]. La similitud con el adulto se consigue en torno a los 6-8 meses de edad[19,20]. Por tanto, debido al lento vaciado gástrico en bebés, cabe esperar un aumento en la absorción ya que el fármaco estará más tiempo en contacto con la mucosa GI.

La composición del alimento es el factor que provoca más diferencias con el adulto[10]. Las soluciones acuosas sin calorías vacían más rápido que los líquidos con proteínas o grasas como la leche, y estos, a su vez, más rápido que los alimentos sólidos[21]. Por esta razón, debe tenerse en cuenta que los recién nacidos y los lactantes más pequeños serán los que muestren más diferencias con respecto al adulto en estado posprandial, debido a la mayor frecuencia de alimentación y a la composición de esta que será, mayoritariamente, leche.

Como se ha comentado, los alimentos provocan vaciamientos gástricos más lentos. En niños es muy frecuente la mezcla de medicamentos con leche o comida para mejorar la palatabilidad y la adherencia al tratamiento[22,23]; mientras que en el adulto es habitual la administración de medicamentos con agua en condiciones de ayuno, con lo que se consiguen vaciamientos muy rápidos.

### **1.2.3. Secreción biliar**

La inmadurez en la secreción de bilis en los primeros meses puede comprometer la solubilización y, consecuentemente, la absorción de fármacos lipófilos como la eritromicina[15] o la hidrocortisona[6]. Tanto el flujo como las reservas de bilis en recién nacidos son inferiores comparado con los niños más mayores y el adulto, además, la reabsorción ileal de sales biliares permanece inmadura los primeros meses de edad[10].

### **1.2.4. Morfología y motilidad intestinal**

La absorción por vía oral de fármacos depende directamente de la morfología y la motilidad intestinal ya que, siendo el intestino el órgano de absorción por excelencia, ésta estará directamente relacionada con la superficie disponible de absorción y el tiempo de permanencia en el intestino. Aun así, el impacto en la absorción depende de muchos factores asociados a cambios ontogénicos y no puede valorarse de forma individual con el crecimiento intestinal o con el desarrollo de las vellosidades[5].

La superficie de absorción en el intestino debe valorarse atendiendo a la longitud y diámetro de este y al desarrollo de microvellosidades. El intestino delgado crece desde los

275 cm de longitud y 1,9 cm de diámetro en el nacimiento, hasta los 600-800cm de longitud y 4,5 cm de diámetro en el adulto[24]. El patrón vellosos en el intestino delgado comienza a formarse en la semana 8 de gestación. En los lactantes, las vellosidades son cortas y en forma de cresta, y no es hasta los 3 años de edad cuando se consiguen las típicas formas elongadas del intestino adulto. Estas diferencias, junto al número reducido de vellosidades, se traduce en una superficie reducida si se compara con el adulto[25].

El impacto sobre la absorción no puede considerarse de forma individual tanto en el caso del crecimiento del intestino, como del desarrollo de vellosidades; ya que dependen de factores asociados a cambios ontogénicos.

### 1.2.5. Transportadores activos y enzimas intestinales metabolizadoras de fármacos

Los procesos de transporte activo son responsables, por regla general, de la absorción de iones y nutrientes en el intestino y son expresados según las necesidades del organismo acorde a su crecimiento[6].

Existe escasa evidencia respecto al transporte transmucosa en la población pediátrica, pero los pocos estudios publicados de absorción de fármacos (fenobarbital, digoxina, y sulfonamidas) y macronutrientes (xilosa y arabinosa) sugieren que, tanto el transporte pasivo como el activo estarían completamente maduros en lactantes de aproximadamente 4 meses de edad[9,26]. En cualquier caso, la velocidad de absorción de muchos fármacos es más lenta en neonatos y lactantes pero probablemente compensada con la reducida motilidad intestinal y vaciado gástrico[6,26].

La glicoproteína-P (gp-P), codificada por el gen *multidrug resistance protein-1* (MDR-1), es la responsable del eflujo de fármacos, transportando sustancias desde el compartimento intracelular al extracelular en las membranas del tracto GI. La gp-P puede afectar notablemente a la biodisponibilidad de algunos fármacos, en especial la de aquellos con baja permeabilidad por difusión pasiva a través de membranas[6,10].

En la bibliografía hay estudios en los que se afirma que la gp-P es indetectable en las primeras etapas de gestación e incrementa su expresión hasta las 12 semanas de gestación, cuando alcanza valores de expresión similares a los de adultos[27,28]. No hay variaciones

desde ese momento, por tanto, se asume que desde el neonato hasta la edad adulta no hay diferencias de expresión en las subpoblaciones pediátricas[29–31].

Hay muy poca evidencia respecto a otros transportadores intestinales[10]:

- La BCRP (*Breast Cancer Resistant Protein*) es otro transportador de eflujo que limita la absorción de fármacos a nivel intestinal y que ya está presente en la sexta semana de gestación.
- MRP1 y MRP2 (*Multidrug Resistance Protein*) está presente desde neonatos hasta adultos y la expresión de su ARN mensajero (ARNm) es estable durante el crecimiento.
- El transportador de péptidos 1 (PepT1) es uno de los transportadores de influjo, transportan la molécula desde el lumen intestinal al interior de la célula. Su expresión se ha estudiado en tejido intestinal y se ha determinado que la expresión del ARNm en el neonato es del 80% respecto del adulto y que la localización del transportador en la célula también es apical[32].
- El transportador de aniones orgánicos (OATP-2B1) al igual que el anterior es de influjo y presenta un patrón ontogénico diferente respecto a los demás, ya que se ha observado que su expresión es hasta 3 veces mayor en neonatos que en adultos[29].

Cabe destacar que los métodos para cuantificar la expresión de gp-P y los demás transportadores son muy complejos debido a la dificultad de aislar íntegro el complejo proteico transmembrana. Debido a esto, se recurre a la proteómica con el fin de valorar la expresión del ARNm de esa proteína; aunque se ha demostrado que podría no correlacionarse con las proteínas o funciones correspondientes[33].

Al igual que los transportadores, la ontogenia de las enzimas metabolizadoras intestinales puede alterar la biodisponibilidad del fármaco administrado por vía oral si se compara con la obtenida en el adulto.

Aunque menos abundante que en el hígado, la enzima más importante a nivel de membrana intestinal es la familia del citocromo P450 (CYP450). La isoforma del CYP450 más abundante en el adulto (80%) es la CYP3A4[5], la cual contribuye al metabolismo de primer paso intestinal de muchos fármacos.

Johnson *et al.* [34] demostraron utilizando biopsias y muestras quirúrgicas que, tanto la cantidad como la expresión del CYP3A4 duodenal aumentaban con la edad: ambas resultaron apenas indetectables en el feto y alcanzaban niveles máximos (o adultos) a los 2 años de edad. Este estudio está reforzado por estudios de biodisponibilidad en fármacos como el midazolam[35–37], ampliamente metabolizado por CYP3A4-5. En estos estudios se demostró una mayor biodisponibilidad de midazolam en neonatos pretérmino (mayor a 50%) que en adultos, cuya biodisponibilidad es en torno a 30%; y se relacionó con la ontogenia de CYP3A4-5 intestinal.

Respecto a las demás enzimas intestinales, la carboxilesterasa-2 (CES2), con altos niveles de expresión en la pared intestinal adulta y bajos niveles en hígado, contribuye al metabolismo de primer paso por hidrólisis de fármacos y profármacos de tipo éster, como los inhibidores del receptor de angiotensina candesartán y olmesartán[10]. Hay controversia en la bibliografía respecto a esta enzima, ya que en un estudio[38] se midió tanto ARNm y el enzima en muestras humanas y se determinó que se alcanzaban niveles adultos en torno al rango de edad de los 6-12 meses y; a pesar de ello, no se corresponde con los resultados obtenidos en otros estudios en los cuales se exploraron las biodisponibilidades de fármacos sujetos a metabolismo por CES2 como olmesartán[39], candesartán[40] o valaciclovir[41,42].

La fosfatasa alcalina produce desfosforilaciones intestinales de profármacos basados en fosfato, diseñados para mejorar la absorción de fármacos insolubles en agua. La biodisponibilidad de fosamprenavir resultó menor en niños menores de 2 meses comparado con niños mayores de 4 años un estudio llevado a cabo por Barbour *et al.*[43], lo que sugiere una inmadurez de la actividad de la fosfatasa alcalina en edades tempranas.

La ontogenia de las glucuroniltransferasas (UGT) no está muy bien documentada, pero se puede estimar que en las edades más tempranas existe inmadurez. Zidovudina y cloranfenicol son dos fármacos que se metabolizan vía UGT2B7. Respecto a zidovudina, se han publicado biodisponibilidades mayores (61%) en bebés de menos de 14 días de vida respecto a niños mayores (61%)[44] y, en cuanto a cloranfenicol, el síndrome del niño gris sería el resultado del reducido aclaramiento metabólico que se asocia a la inmadurez de UFT2B7[10].

Otras enzimas como la epóxido-hidrolasa, la glutatión-peroxidasa y la alcohol-deshidrogenasa han demostrado poco o ningún cambio con la edad[10].

## 2. FARMACOTERAPIA EN PEDIATRÍA

Como se ha abordado en el punto anterior, las mayores diferencias entre adultos y niños se encuentran en lactantes menores de dos años. A los dos años, la mayoría de procesos han madurado hasta las capacidades y características de un adulto, pero no por ello han de tratarse como a adultos.

La farmacoterapia pediátrica se caracteriza por la escasez que existe tanto de posologías validadas y sustentadas en ensayos clínicos y estudios farmacocinéticos, como de medicamentos apropiados que se adapten a las características anatómicas y fisiológicas de los niños. Todo ello se debe a restricciones éticas, técnicas y regulatorias como las siguientes:

- El elevado coste de ejecutar ensayos clínicos y el coste asociado a pólizas de seguros.
- El tiempo necesario para completar el seguimiento del estudio (superior a adultos).
- Los largos procesos de aprobación.
- Los complejos y específicos aspectos éticos de investigación en niños.
- La complejidad en la obtención de un consentimiento del propio paciente que contemple el balance beneficio/riesgo.

En este punto se abordarán aspectos relacionados con la utilización de medicamentos orales en pediatría y con su desarrollo y registro en agencias reguladoras.

### 2.1. Posología y utilización *off-label* de medicamentos

La mayoría de medicamentos comercializados están desarrollados para adultos y la dosis y posología recomendadas están basadas en un balance óptimo entre eficacia y seguridad. La máxima “los niños no son adultos pequeños” no solo es válida o aplicable a la selección de medicamentos o dosis apropiadas, sino también a la mayor susceptibilidad de padecer reacciones adversas.

Típicamente, las dosis de medicamentos para la población pediátrica se obtienen de compendios y guías clínicas basados en la experiencia o en pequeños estudios y, en su mayoría, vienen referidas en *dosis/kg* o *dosis/m<sup>2</sup>*. Sin embargo, hay casos en los que se debe

estimar una dosis por falta de evidencia o experiencia con el fármaco a tratar y se recurre a ecuaciones empíricas[45–47] basadas en la edad, el peso, la talla o el área de superficie corporal (BSA, por sus siglas en inglés). Como ejemplos, se aportan las ecuaciones de Young (Ecuación 1)[48], Fried (Ecuación 2), Clark (Ecuación 3) y la ecuación basada en el BSA (Ecuación 4) [49]:

$$\text{Ecuación de Young: } \frac{\text{Edad (años)}}{\text{Edad (años)+12}} \cdot \text{dosis adulta} \quad \text{Ecuación 1}$$

$$\text{Ecuación de Fried: } \frac{\text{Edad (meses)}}{150} \cdot \text{dosis adulta} \quad \text{Ecuación 2}$$

$$\text{Ecuación de Clark: } \frac{\text{Peso (libras)}}{150 \text{ libras}} \cdot \text{dosis adulta} \quad \text{Ecuación 3}$$

$$\text{Método BSA: } \frac{\text{BSA (m}^2\text{)}}{1,73\text{m}^2} \cdot \text{dosis adulta} \quad \text{Ecuación 4}$$

Las ecuaciones alométricas surgieron ante la necesidad de definir una dosis pediátrica, pero se basan en supuestos e ignoran los cambios fisiológicos del crecimiento que afectan al comportamiento farmacocinético y farmacodinámico que se han visto en puntos anteriores.

Aunque estas ecuaciones pueden ser útiles, su utilización en la práctica clínica tiene muchas limitaciones y están en desuso. Por ejemplo, las ecuaciones de Young y Fried (Ecuación 1 y Ecuación 2) solo tienen en cuenta la edad del paciente, ignorando el variable rango de estaturas y pesos entre pacientes de una misma edad. La ecuación de Clark (Ecuación 3) establece una relación lineal entre el peso del paciente y la dosis, algo que puede conllevar un riesgo para los pacientes de pesos extremos. Así, debido a esto y a los cambios farmacocinéticos que se producen con la obesidad, los pacientes pediátricos obesos podrían correr el riesgo de recibir un tratamiento subterapéutico o de sufrir sobredosificaciones con la consecuente toxicidad. Se debe tener en cuenta que la prevalencia actual en España de exceso de peso en niños es del 28,6%, siendo 18,3% sobrepeso y 10,3% obesidad[50]. En la bibliografía se ha descrito el uso del peso corporal ideal para el cálculo de la dosis de fármacos hidrofílicos, el peso corporal total para



fármacos lipofílicos y el peso corporal ajustado para fármacos parcialmente lipofílicos[51,52].

Así pues, la falta de dosificaciones apropiadas y de medicamentos destinados especialmente al paciente pediátrico, convierten en ineludible la utilización *off-label* de medicamentos. La utilización *off-label* es más común en neonatos y lactantes e implica el uso de un medicamento en uno o varios de los siguientes supuestos[53]:

- La indicación clínica o la ruta de administración difiere de la aprobada en su Ficha Técnica.
- La utilización en pediatría está contraindicada.
- La edad o el peso del paciente es inferior al especificado en su Ficha Técnica.

*A priori*, será preferible utilizar un medicamento de forma *off-label* en lugar de no tratar al niño con un medicamento potencialmente beneficioso, si bien ha de tenerse en cuenta que ya en 2004, la EMA publicó un documento[54] donde se evidenciaba el incremento de la incidencia y la gravedad de reacciones adversas a medicamentos debido a la utilización *off-label*.

En España, la utilización de un medicamento fuera de las condiciones aprobadas está recogida en el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. En él se entiende que su uso será de forma excepcional y estará condicionado a que no haya una alternativa aprobada y, además, será necesario el registro en la historia clínica y la obtención de un consentimiento informado por parte de los padres o tutores.

Recientemente, la Unión Europea (UE) ha publicado un estudio[55] acerca de la utilización *off-label* de medicamentos en la UE donde se recoge la alta variabilidad en los países europeos: 13-69% en el entorno hospitalario y 2-100% en atención primaria. Concretamente en España, un estudio en una UCI pediátrica [56] analizó los tratamientos de 42 niños y determinó que, aunque con una *n* pequeña, hasta el 63% de prescripciones eran *off-label* en pacientes menores de 2 años.

## **2.2. Extrapolación a pediatría de datos farmacocinéticos de adultos**

En el curso del desarrollo y registro de un medicamento pediátrico se debe recopilar información suficiente para establecer la eficacia y seguridad del mismo. En ciertas situaciones es difícil conseguir una investigación de calidad, en la mayoría de ocasiones, debido a motivos éticos o por falta de pacientes afectos. En este escenario, se entiende como justificada la utilización de la farmacocinética para extrapolar la eficacia y seguridad, a partir de datos obtenidos en adultos, en casos en los que el curso de la enfermedad y el efecto del fármaco es lo suficientemente similar en adultos y niños.

Guías de registro de medicamentos en la EMA y la FDA [3,57] avalan la extrapolación de datos de adultos a pediatría cuando esté justificado, incluso entre subpoblaciones pediátricas.

Es importante remarcar que la extrapolación ayuda en gran medida a obtener información referente a la eficacia, y menos a la seguridad o al ajuste de dosis. Por lo general, se requieren datos adicionales en seguridad pediátrica, ya que los datos existentes pueden aportar poca información. Un ejemplo que ya se ha comentado en puntos anteriores es la administración de cloranfenicol en neonatos.

## **2.3. Bases reguladoras y programas especiales para medicamentos pediátricos en la EMA y la FDA**

A finales del siglo XX, la EMA y la FDA empezaron a mostrar interés por la farmacoterapia pediátrica debido a la carencia franca de medicamentos dirigidos a niños y ensayos clínicos que avalen su uso en esta población. Ambas agencias reguladoras han evolucionado en materia sanitaria hasta el día de hoy en el que, por ejemplo, el desarrollo de medicamentos pediátricos es una de las líneas prioritarias de los planes estratégicos de la EMA para el 2020 y para el 2025[58].

La FDA declaró en los años 70 que la mayoría de los medicamentos prescritos en pediatría se administraban empíricamente, solicitó programas innovadores para proporcionar información pediátrica de calidad y reconoció que la exclusión de niños de ensayos clínicos

era poco ética y podía acarrear situaciones de riesgo[59,60]. Ya en 1994, publicó la “*Pediatric Labeling Rule*”[61], norma en la que permitía al fabricante modificar la información referente al uso en población pediátrica de la Ficha Técnica con estudios farmacocinéticos, farmacodinámicos y de seguridad, y si el curso de la enfermedad era muy similar en niños comparado con adultos. Esta norma era de cumplimiento voluntario y no consiguió incrementar el número de registros; es por ello que, en 1998 se publicó la “*Pediatric Rule*”[62] y se creó el “*Food and Drug Administration Modernization Act*”[63] con lo que se aseguraba que cualquier medicamento potencialmente beneficioso para los niños tuviera información dirigida a pediatría en su registro, incentivando y recompensando con 6 meses adicionales de patente. Más tarde, en 2007, se reforzó la legislación creando el “*Pediatric Review Committee – PeRC*”, un comité de expertos del área de pediatría que funciona como consultor y evaluador de la información remitida por las empresas farmacéuticas.

Respecto a la situación en Europa, no fue hasta 1997 que la Comisión Europea identificó la necesidad de fortalecer la legislación con base en la falta de medicamentos pediátricos, e incluir un sistema de incentivos. En 1998 apoyó la promoción y facilitación del desarrollo de medicamentos pediátricos y el estudio seguro, eficiente y ético en el seno de la Conferencia Internacional sobre Armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano (ICH por sus siglas en inglés), una organización internacional que trabaja en la armonización de los requisitos de regulación farmacéutica entre la UE, Estados Unidos y Japón[64]. De este acuerdo surgió la guía ICH-E11 “Guía de investigación clínica de medicamentos en la población pediátrica”[3] que entró en vigor en la UE en 2002. Ese mismo año, la Comisión Europea publicó el documento “*Better medicines for children – proposed regulatory actions in paediatric medicinal products*” el cual representa uno de los primeros pasos de la Comisión para abordar el problema de utilización de medicamentos de forma *off-label*. En los siguientes años, las propuestas del documento publicado en 2002 se evaluaron y dieron lugar a una nueva legislación que rige el desarrollo y la autorización de los medicamentos para uso pediátrico, el Reglamento n° 1901/2006 del Parlamento Europeo y Consejo de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico, que entró en vigor en enero de 2007[64,65].

Actualmente, el Reglamento Pediátrico (Reglamento n° 1901/2006 en su redacción dada por el Reglamento 2019/5 [66]) rige el desarrollo y autorización de medicamentos para uso pediátrico con el objetivo de mejorar la salud en esta población, promocionando la

investigación ética de alta calidad y el desarrollo y accesibilidad de medicamentos (mejor información y más medicamentos e investigación pediátrica). En él se establecen obligaciones, recompensas e incentivos para fomentar la investigación y desarrollo de medicamentos específicos. Las recompensas e incentivos se basan en 6 meses de extensión del plazo de protección en medicamentos con patente vigente (al igual que en la FDA) y 10 años de patente en medicamentos cuya protección ha expirado pero para el que se ha investigado una indicación o forma farmacéutica adecuada para pediatría, excepción conocida como PUMA (Paediatric Use Marketing Authorisation). Los PUMA no se consideran como un programa exitoso pese a los 10 años de patente de recompensa, pues ésta parece no ser suficiente como para equilibrar el coste de desarrollo del medicamento pediátrico, y existe la posibilidad de utilizarlos de forma *off-label* [67].

Con el fin de aumentar gradualmente los productos registrados con indicaciones pediátricas, es obligatorio para las compañías farmacéuticas estudiar el uso potencial en niños de cada medicamento nuevo. Por ello, todas las solicitudes de registro de un medicamento en la UE deben ir acompañadas de un Plan de Investigación Pediátrica (PIP) abordado en las etapas más tempranas de desarrollo. Los PIP son, por definición, “programas de investigación y desarrollo destinados a garantizar la generación de los datos necesarios para determinar las condiciones en las que un medicamento puede ser autorizado para la población pediátrica”[68], y son evaluados por el Comité Pediátrico (PDCO por sus siglas en inglés), creado en 2007 y que se considera equivalente al estadounidense PeRC.

Comparativamente, la regulación de la EMA y la FDA tiene diferencias pese a que el objetivo principal de ambas legislaciones es idéntico: mejorar la salud de los niños mediante la evaluación de la eficacia y la seguridad y promoción de la investigación en la población pediátrica. En ambas agencias se requiere para el registro de nuevos medicamentos la presentación de un plan de estudio en pediatría en las etapas más tempranas de desarrollo: los PIP en la EMA, como se ha visto anteriormente, y en la FDA su equivalente estadounidense, el “*initial Pediatric Study Plan*” (iPSP) [69].

Las grandes similitudes y diferencias entre los organismos hicieron posible la colaboración entre ambos a través de la creación, en 2007, del grupo de trabajo conocido como “*The Pediatric Cluster*”, al cual se fueron uniendo con los años las agencias reguladoras de Japón,

Canadá y Australia. Este grupo de colaboración internacional trabaja confidencialmente en el intercambio de información entre agencias para evitar la exposición innecesaria de niños a ensayos clínicos, así como en el aumento de la seguridad durante el desarrollo de medicamentos pediátricos; todo ello, no obstante, no implica que se llegue a las mismas decisiones en cada una de las agencias, pero sí favorece la armonización del marco regulador[70].

En 2017, la EMA y el PDCO publicaron un informe de la experiencia tras 10 años de vigencia del Reglamento Pediátrico [71] en el que se indicaba que, desde su implementación, se habían autorizado 238 nuevos medicamentos y 39 nuevas formas farmacéuticas adecuadas para niños (2 de las cuales a través de PUMA), datos que permitían concluir que el Reglamento había tenido un impacto positivo en el registro desarrollo de medicamentos pediátricos en la UE. Aún con un impacto positivo, cabe destacar que la regulación parece favorecer a las nuevas moléculas con los PIP, y la opción de utilización *off-label* destaca en los medicamentos con patentes expiradas mientras que al laboratorio farmacéutico no le compense la inversión.

### 3. ADMINISTRACIÓN ORAL DE MEDICAMENTOS EN PEDIATRÍA

La vía de administración oral es la más fisiológica y se considera de elección en el campo de la pediatría siempre que el tubo digestivo esté disponible para ello, al igual que en adultos y ancianos.

La formulación oral ideal para un niño debe permitir una dosificación flexible, ser palatable y fácil de administrar, que contenga únicamente excipientes seguros para niños y ser estable desde el punto de vista microbiológico, físico y químico.

En 2005, la EMA publicó un documento de reflexión titulado “Formulaciones de elección para la población pediátrica”[72] en el que se puso de manifiesto las carencias respecto al acceso de formulaciones apropiadas para la población pediátrica, así como la necesidad de acceso a:

- Un abanico suficiente de formas farmacéuticas apropiadas para la edad, que permitan una administración segura y precisa, y que ayuden a mejorar la adherencia al tratamiento (por tanto, no se considera que haya una única forma farmacéutica ideal para todas las edades).
- Formulaciones con excipientes seguros para la edad del paciente.

A continuación, se expondrá la información más relevante en cuanto a formas farmacéuticas apropiadas para niños y aceptabilidad en pediatría con el fin de conseguir tratamientos idóneos para esta población.

#### 3.1. Aceptabilidad de formas farmacéuticas

La EMA en su documento “*Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use*”[73] señala que la evaluación de la aceptabilidad de un medicamento destinado a pediatría debería formar parte del desarrollo farmacéutico y clínico del mismo, preferentemente en los propios niños del grupo etario al que irá dirigido. Asimismo, proporciona una definición de la aceptabilidad: “la capacidad y disposición general del paciente para utilizar y de su cuidador para administrar el medicamento según lo previsto”.

La aceptabilidad de la forma farmacéutica está íntimamente ligada a la adherencia al tratamiento y, consecuentemente, a la eficacia y seguridad. Las características del medicamento que condicionarán la aceptación por parte del niño son:

- Palatabilidad y capacidad para ser deglutido (vendrá dado por el tamaño, la textura y la forma).
- Apariencia (condicionada por el color y la forma).
- Dosis (limitada por el volumen o número de unidades a administrar).
- Frecuencia y duración de tratamiento.
- Dispositivo de administración (por ejemplo, una jeringa de administración oral).

### **3.1.1. Palatabilidad y la mezcla de medicamentos con comida o bebida**

La palatabilidad es uno de los principales elementos que condicionan la aceptación de un medicamento oral. Se define como la apreciación y sensación en la boca de un medicamento en relación a su olor, sabor, regusto y textura; y está determinado por las características del principio activo, su formulación y los excipientes que le acompañan.

Respecto al sabor, aunque en gran medida es una sensación subjetiva, los niños son más sensibles que los adultos al sabor amargo. Conseguir un sabor agradable en la formulación incrementará el éxito terapéutico al estar relacionado con la adherencia; sin embargo, puede aumentar el riesgo de intoxicación. Como normal general, el sabor conveniente será el neutro.

Habitualmente y con el objeto de facilitar la administración oral, se utiliza la dispersión en comida o bebida como vehículos con el fin de enmascarar el medicamento y mejorar la palatabilidad y la adherencia al tratamiento. Sin embargo, esta práctica puede alterar la solubilidad del fármaco y, consecuentemente, la biodisponibilidad. Para los fármacos de baja solubilidad resulta importante conocer con qué se pueden coadministrar, ya que la absorción se ve limitada por la solubilidad en el medio en el que se encuentre.

Martir *et al.* [23] llevaron a cabo un estudio en el cual analizaron la solubilidad de dos fármacos de baja solubilidad en agua (montelukast y mesalazina) en diferentes vehículos: leche, leche sin lactosa, bebida de soja, leche artificial, miel, mermelada, zumo de naranja y

manzana, etcétera. Concluyeron que la solubilidad de ambos fármacos se ve afectada significativamente según el vehículo estudiado en que se disperse. Montelukast se veía afectado principalmente por el pH y por el contenido en grasa y proteína; y mesalazina, por la viscosidad, osmolaridad y el contenido en azúcar. Con este estudio, se puede observar que la elección del vehículo en el que dispersar un medicamento puede afectar a la solubilidad y, con esto, comprometer la eficacia y la seguridad por variaciones en la biodisponibilidad.

La situación ideal sería aquella en la que se dispusiera de estudios de estabilidad en diferentes vehículos y que dicha información apareciera reflejada en la Ficha Técnica y en el prospecto de cada medicamento comercializado[74].

### **3.2. Formas Farmacéuticas Clásicas**

Se consideran formas farmacéuticas clásicas a los comprimidos, cápsulas, soluciones y suspensiones orales y comprimidos efervescentes; formas que, históricamente, han sido diseñadas para adultos y que por manipulación han podido ser utilizadas para niños.

#### **3.2.1. Manipulación de medicamentos para adultos**

En la terapéutica pediátrica, en ciertas ocasiones, es necesario recurrir a la utilización y manipulación de medicamentos diseñados para adultos debido, principalmente, a la falta de medicamentos apropiados y a la necesidad de tratar. Es una práctica habitual para adaptar formulaciones de cantidades o concentraciones elevadas a la administración en niños. La manipulación conlleva un consumo de tiempo en la preparación, es muy probable que sea un proceso muy inexacto, y los efectos en la estabilidad y la biodisponibilidad del fármaco posiblemente sean desconocidos.

Como se ha comentado anteriormente, la formulación ideal para el niño es aquella que proporciona flexibilidad de dosificación, palatabilidad, facilidad de administración, seguridad y estabilidad. Habitualmente, las formas líquidas y los minicomprimidos se



relacionan con facilidad y flexibilidad de dosificación, mientras que las formas sólidas lo hacen con la estabilidad.

Las formas farmacéuticas más frecuentes en el mercado son comprimidos y cápsulas. Estas dos formas no se consideran como adecuadas para el paciente pediátrico ya que necesitan manipulación previa a su administración en la gran mayoría de ocasiones, bien por ser formulaciones a dosis fijas, como por no ser apropiadas para la administración a los niños más pequeños. Los métodos típicos de manipulación de formas sólidas son el fraccionamiento y pulverización de comprimidos; y la dispersión del contenido de cápsulas duras en líquido o comida.

### **3.2.2. Comprimidos de liberación rápida sin cubiertas**

En este apartado solamente se consideran los comprimidos de liberación rápida sin cubiertas por ser los únicos que se pueden fraccionar o manipular, a diferencia de aquellos con cubiertas entéricas o de liberación prolongada que por su diseño galénico no deberían manipularse.

Los comprimidos son formulaciones generalmente más fáciles y baratas de desarrollar, fabricar/elaborar, transportar, almacenar y administrar que las formas líquidas.

La mayor limitación para hacer buen uso en pediatría es la capacidad de deglución del paciente, sobre todo, en el caso de las subpoblaciones más jóvenes. La edad en la que el niño es capaz de tragar un comprimido íntegro depende del individuo pero se considera que, con ayuda, es posible a partir de los 6 años de edad. En el documento de reflexión de la EMA[72] se introdujo una subdivisión del subgrupo niños (2 a 12 años) en preescolares (2 a 5 años) y en escolares (6 a 12 años) para diferenciar aquellos que podrían ser capaces de deglutir formas sólidas. No obstante, se considera que no han de administrarse comprimidos con diámetro de 3 mm o más a niños menores de 2 años, ni de diámetro superior a 5 mm a niños menores de 6 años [75].

Resaltar que, los adolescentes generalmente pueden deglutir comprimidos sin problemas y sí son formas adecuadas para ellos si la cantidad de fármaco incluida en la dosis es la apropiada.

En caso necesario y si la formulación lo permite, los comprimidos se pueden segmentar o pulverizar para dispersar el polvo en agua o alimentos. El fraccionamiento de comprimidos, aunque estén ranurados, comporta un riesgo de errores de dosificación ya que no se trata de una técnica precisa (Imagen 2). Aumenta el riesgo de infra o sobredosificación, sobre todo en comprimidos de dosis muy pequeñas tanto por pérdidas en el polvo generado en el fraccionado, como por segmentación en partes desiguales.



Imagen 2. Comprimidos fraccionados en los que se puede observar las posibles pérdidas y las fracciones desiguales obtenidas. *Fuente: Elaboración propia.*

### 3.2.3. Cápsulas duras y blandas

Las cápsulas duras de gelatina generalmente se pueden abrir y dispersar su contenido en agua o alimentos semisólidos, ya sea polvo o *pellets*. Encontramos también problemas de dosificación con esta práctica en cuanto a la uniformidad del dispersado obtenido y en la obtención de porciones para administrar dosis menores a la dispersada.

El manejo de las cápsulas blandas es más complejo que en el caso de las duras, ya que el contenido es líquido y es difícil obtener la dosis. Hay dos posibilidades para obtener la dosis:

1. Extraer el contenido de la cápsula con una jeringa a través de una aguja y dispersarlo en agua.
2. Disolver la cápsula blanda en agua y tomar la parte proporcional.

Son prácticas en su gran mayoría desaconsejadas por problemas de biodisponibilidad y errores en dosificación; además, el contenido es oleoso y no se consiguen dispersiones homogéneas.

Al igual que en el caso de los comprimidos, las cápsulas podrían considerarse formas adecuadas para aquellos pacientes que son capaces de deglutirlas y si no es necesario el fraccionamiento.

#### **3.2.4. Formas líquidas: soluciones, suspensiones y emulsiones orales**

Las formas líquidas incluyen soluciones, jarabes, suspensiones y emulsiones. Se consideran aceptables desde el nacimiento y por su versatilidad en la dosificación, han sido tradicionalmente las de elección para el tratamiento oral pediátrico, sobre todo en los más pequeños.

Pese a que han sido consideradas durante mucho tiempo como las más flexibles, su utilización conlleva importantes limitaciones:

- El líquido ha de ser medido volumétricamente de forma precisa por el manipulador.
- Si se trata de una suspensión, el frasco ha de agitarse vigorosamente para resuspender el fármaco y homogeneizar la muestra.
- El transporte y conservación son más dificultosos, en especial de aquellos que necesitan refrigeración para su conservación y en lugares donde las temperaturas son extremas.
- Se debe proveer un dispositivo de dosificación preciso y que sea adecuado para medir todas las dosis recomendadas.

En las formas líquidas debe valorarse el volumen de dosificación, ya que estará directamente relacionado con la aceptabilidad del medicamento y la cantidad de excipientes ingeridos por toma. El volumen a administrar estará condicionado por la concentración de principio activo y su estabilidad en solución, y ha de considerarse especialmente porque: volúmenes muy pequeños conllevarán errores de dosificación y volúmenes muy grandes, problemas de adherencia. Los volúmenes por toma deben ser lo más reducidos posible y debe procurarse en formulaciones pediátricas menos de 5 mL para niños menores de 5 años, y menos de 10 mL para niños mayores de 5 años.

Merece la pena destacar en este punto el papel de la formulación magistral. En casos en los cuales el medicamento oral comercializado no es adecuado para el niño, una opción puede ser la elaboración de formas líquidas a partir de materia prima o de formas sólidas comercializadas a las que se añaden excipientes apropiados siguiendo las Guías de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos[76]. La elaboración de fórmulas magistrales de fármacos *off-label* supone una serie de riesgos como la selección de excipientes no apropiados, utilización de cantidades incorrectas, elaboración de productos inestables y errores de cálculo, asimismo, en su gran mayoría carecen de estudios de biodisponibilidad, eficacia y seguridad.

Además de lo anterior, existen grandes diferencias en cuanto a procedimientos a seguir para la elaboración de una fórmula magistral de un principio activo, en la literatura no suele haber un único procedimiento por fármaco. La variabilidad entre fórmulas suele venir dada por la utilización de diferentes excipientes entre unas y otras. La selección de excipientes puede, aparte de afectar a la seguridad, repercutir en la osmolaridad del preparado final.

### **Osmolaridad de formas líquidas**

Un aspecto importante en la administración oral, especialmente en neonatos, es la osmolaridad de las formas líquidas administradas. En 1976, el Comité de Nutrición de la Asociación Americana de Pediatría publicó un documento[77] con la recomendación de no administrar a neonatos fórmulas hiperosmolares por encima de 400 mOsm/L por su posible relación con el desarrollo de enterocolitis necrotizante (ECN).

A pesar de que se ha generado controversia al respecto en la bibliografía[78–82]; desde entonces, la hipótesis de que la hiperosmolaridad y la ECN están asociadas ha conducido a muchos profesionales sanitarios a administrar medicamentos diluidos por seguridad, con las posibles repercusiones en la seguridad y en la farmacocinética de absorción que conlleva.

### 3.2.5. Formas efervescentes

Las formas farmacéuticas efervescentes suelen presentarse en forma de polvo, gránulos o comprimidos que necesitan ser disueltos en agua previamente a la administración. En adultos, resultan ser excelentes alternativas a las formas líquidas para principios activos con baja estabilidad en medios acuosos y son fácilmente transportables. La ventaja que pueden aportar en pediatría es la posibilidad de administrar fracciones volumétricas del medicamento en disolución.

Pueden resultar de gran utilidad en los niños más mayores y adolescentes, pero las siguientes restricciones las convierten en no aptas para las subpoblaciones más jóvenes:

- Suelen requerirse grandes volúmenes para disolver la dosis previa administración.
- Es necesario esperar a que toda la dosis quede disuelta para evitar ingerir exceso de bicarbonato.
- La administración de formas efervescentes conlleva la ingestión de grandes cantidades de sodio y/o potasio contenidas en los excipientes.

### 3.2.6. Soluciones para administración intravenosa

El contenido de ampollas y viales puede administrarse por vía oral si su formulación lo permite (excipientes, pH, sabor, etcétera). La mayor ventaja es que se trata de líquidos con concentraciones conocidas que permiten medir volumétricamente la dosis exacta y dispersarla en agua o alimentos. La mayor desventaja es que suelen tener sabores desagradables y amargos, lo que dificulta la administración vía oral.

### 3.3. Formas Farmacéuticas Adecuadas para pediatría

En el área de la pediatría, un medicamento adecuado será aquel que, en general, reúna las siguientes cualidades[14,75]:

- Biodisponibilidad y eficacia suficientes y previsibles del principio activo.
- Seguridad toxicológica de todos los componentes, incluidos los excipientes.
- Uniformidad de dosis.
- Buena palatabilidad.
- Mínimo impacto en el estilo de vida del niño.
- Fácil manejo.
- Información precisa sobre la manipulación y manejo.
- Embalaje a prueba de niños.

Las formas líquidas se han considerado durante mucho tiempo como las más adecuadas para niños debido a su flexibilidad pero, gracias al desarrollo galénico, están surgiendo formas farmacéuticas novedosas que cumplen mejor con los requisitos de un medicamento apropiado para pediatría.

La EMA publicó en 2005 una matriz [72] de formas farmacéuticas adecuadas según rangos de edad con base en un cuestionario que se hizo a pediatras, farmacéuticos y padres o tutores (Tabla 3). Esta matriz no está basada en la evidencia y, por tanto, con ella no se pretendió publicar una guía de recomendaciones, pero sí refleja aspectos generales de aceptabilidad.

Como se puede apreciar en la matriz (Tabla 3), las formas líquidas forman parte de las preferentes para los grupos más jóvenes. Las formas sólidas innovadoras como minicomprimidos, formas orodispersables, granulados y comprimidos masticables poseen mayor estabilidad que las formas líquidas, lo que facilita menores costes de distribución y mayor disponibilidad global. Debido a esto último, la OMS en 2008 se posicionó y aprobó los beneficios de las formas sólidas innovadoras respecto a las formas líquidas y recomendó su uso, incluso en los rangos de edad menores. Posteriormente, en 2014 la EMA en su documento “*Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use*”[73], no especifica preferencias en cuanto a edad pero, desde entonces, la tendencia es hacia el diseño y desarrollo de formas sólidas innovadoras.

Forma farmacéutica	Neonatos pretérmino	Neonatos (0 – 28 días)	Lactantes (1 mes – 2 años)	Preescolares (2 – 5 años)	Escolares (6 – 12 años)	Adolescentes (12 – 18 años)
Soluciones orales	2	4	5	5	4	4
Suspensiones y emulsiones orales	2	3	4	5	4	4
Efervescentes	2	4	5	5	4	4
Polvos y granulados	1	2	2	4	4	5
Comprimidos	1	1	1	3	4	5
Cápsulas	1	1	1	2	4	5
Orodispersables	1		3	4	5	5
Masticables	1	1	1	3	5	5

Tabla 3. Matriz de formas farmacéuticas respecto a la edad. 1: no aplicable, 2: aplicable con problemas, 3: probablemente aplicable, pero no preferente, 4: aplicable, 5: óptimo. [72]

La Iniciativa Europea de Formulación Pediátrica (EuPFI, por sus siglas en inglés: *European Paediatric Formulation Initiative*) es un grupo de farmacéuticos hospitalarios, académicos y profesionales de la industria farmacéutica, con la EMA como observador, que trabajan para acelerar el desarrollo de medicamentos seguros para niños. En 2020 publicaron un documento [74] en el que se asumía que las formas multipartícula eran las más adecuadas para la administración en niños.

### 3.3.1. Sistemas multipartícula: minicomprimidos, gránulos y *pellets*

Los sistemas multipartícula son formas farmacéuticas que permiten liberación rápida y modificada, y son adecuadas para principios activos que no son estables en solución y es muy dificultoso el enmascaramiento de su sabor.

Estos medicamentos están encapsulados, acondicionados en forma de sobre o van provistos de un sistema de dosificación, normalmente de tipo cuchara, jeringa (Imagen 3) o caña precargada (Imagen 4).



Imagen 3. Sistema de dosificación en forma de jeringa para sistemas multipartícula. Fuente: Sympfiny®



Imagen 4. Sistema de dosificación en forma de paja precargada. Fuente: XStraw®

Las pequeñas partículas pueden deglutirse de forma más fácil que las formas monolíticas y ofrecen como ventaja la posibilidad de dosificar directamente en la boca del niño o mezclarlas previamente con una pequeña cantidad de comida o bebida. Como se ha comentado anteriormente, el producto debería especificar las comidas y bebidas más comunes con las que es aconsejable mezclarlo, y con cuales habría que evitar el mezclado debido a la estabilidad, compatibilidad o sabor.

### 3.3.2. Minicomprimidos

Generalmente se consideran minicomprimidos (Imagen 5) a aquellos comprimidos cuyo diámetro es inferior a 3 mm. Esta forma farmacéutica combina la comodidad y estabilidad de los comprimidos con la flexibilidad de dosificación de las formas líquidas.

Una de las ventajas clave de los minicomprimidos es la posibilidad de desarrollar formas de liberación modificada, técnicamente más fácil que con las formas líquidas. Tiene especial importancia en los casos en los que la posología modificaría en exceso el estilo de vida del niño; por ejemplo, un medicamento que debe administrarse cada 6 horas en su forma de liberación rápida. La frecuencia de administración recomendada debería ser como máximo



de dos veces diarias con el fin de administrar la medicación en casa por la mañana y por la tarde-noche, salvando las horas escolares.



Imagen 5. Neonato con un mini-comprimido antes de ser tragado. Fuente: Thabet et al. 2018 [75]

### 3.3.3. Formas orodispersables: comprimidos, minicomprimidos, liofilizados y películas o *films*

Las formas orodispersables proporcionan una desintegración y disolución muy rápida en contacto con la lengua o la mucosa oral, lo cual es una gran ventaja para pacientes con dificultades de deglución.

En el diseño de estas formas farmacéuticas juega un papel muy importante la palatabilidad de la forma final para conseguir una correcta adherencia. Serán necesarios sabores agradables y afines a los niños, y excipientes apropiados, en especial edulcorantes no cariogénicos.

Se consideran adecuadas para niños mayores de 6 años y son formas muy prometedoras de aplicación en pediatría debido a:

- La facilidad para ser administradas y transportadas.
- No se necesita agua, ni como ayuda para deglutir ni para disolver la dosis.
- La desintegración es muy rápida y se reduce el riesgo de escupir la dosis.
- Pueden abarcar amplios rangos de dosis.

El desarrollo posterior de los minicomprimidos ha llevado a la obtención de minicomprimidos orodispersables, formas farmacéuticas que pueden considerarse óptimas para la población pediátrica: se trata de formas sólidas estables, permiten titulaciones de dosis, son fáciles de administrar y son muy bien aceptadas por los niños[83,84].

### 3.3.4. Comprimidos masticables

Los comprimidos masticables proporcionan una desintegración en la boca suave y rápida gracias al machacado por parte de los dientes. Se consideran adecuados y seguros a partir de los 2 años de edad pero necesitan supervisión con el fin de evitar atragantamientos o ingestión de fragmentos.

Al igual que en las orodispersables, será importante conseguir una palatabilidad óptima para favorecer la adherencia al tratamiento.

Una vez expuestas las diferentes formas farmacéuticas y los requisitos de la formulación para ser consideradas adecuadas en pediatría, la Tabla 4 muestra un resumen de la adecuación. Cabe destacar que siempre se ha de tener en cuenta la edad del paciente y que, aunque en general se considere inadecuada una forma, ésta puede resultar adecuada para ciertas edades. Los ejemplos más claros se observan en las edades límite, como en el caso de los adolescentes más mayores que poseen la perfecta capacidad para deglutir comprimidos y cápsulas[74].

<b>Formas farmacéuticas NO ADECUADAS*</b>	<b>Formas farmacéuticas ADECUADAS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Comprimidos</li> <li>- Cápsulas duras y blandas</li> <li>- Formas efervescentes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Formas líquidas</li> <li>- Sistemas multipartícula</li> <li>- Formas orodispersables</li> <li>- Comprimidos masticables</li> </ul>

*Tabla 4. Formas farmacéuticas según su adecuación en pediatría. (\*)Se pueden considerar adecuadas en adolescentes como se ha expuesto anteriormente.*

### 3.4. Excipientes apropiados en pediatría

El excipiente en un medicamento es cualquier sustancia distinta del principio activo que ha formado parte en el proceso de fabricación o que forma parte de la forma farmacéutica final[85]. La selección de excipientes apropiados en el desarrollo de medicamentos adecuados en pediatría es un paso crucial que requiere de una evaluación cuidadosa, puesto que su adición es inevitable por su función en el enmascaramiento o mejora del sabor para lograr un medicamento palatable.

Clásicamente, los excipientes se han considerado como complementos inertes al principio activo, simples agentes de carga, colorantes, saborizantes, etcétera. Sin embargo, estudios recientes [86,87] demuestran que son componentes que pueden llegar a modificar la biodisponibilidad del principio activo y no puede obviarse su potencial idoneidad en el medicamento pediátrico.

Además del posible efecto en la biodisponibilidad, pueden poseer un perfil de toxicidad diferente en los niños debido a la inmadurez de los diferentes procesos de eliminación. Por tanto, excipientes que son seguros en adultos, pueden no serlo en niños, en especial en neonatos y lactantes que, como se ha visto en puntos anteriores, son los individuos con los procesos más inmaduros. En medicamentos destinados a neonatos y niños más pequeños será prioritario utilizar la mínima cantidad y el mínimo número de excipientes [18].

La EuPFI, en su línea de fomento del desarrollo de medicamentos seguros para pediatría, dedica gran parte de su trabajo e investigación al uso de excipientes seguros para niños. Es por ello que en 2012, junto con su equivalente estadounidense, crearon la base de datos STEP (*Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics*)[88,89], la cual proporciona información toxicológica de excipientes para uso pediátrico. Este programa es muy valioso, ya que ayuda a incrementar la seguridad para los niños y, además, estudia excipientes para formas farmacéuticas novedosas.

Como ejemplo para valorar la incidencia de este potencial problema, García-Palop *et al.* realizaron un estudio[90] en el que analizaron la composición en cuanto a excipientes de todos los medicamentos que se utilizaban en la Unidad de Neonatología de su hospital. Determinaron que un 62% de los medicamentos de administración oral contenían, al menos, un excipiente peligroso y contraindicado en este grupo de edad.

La Tabla 5 muestra los excipientes inapropiados más comunes en pediatría.

Excipiente	Efectos adversos	Recomendaciones
<b>Alcohol bencílico</b> <b>Ácido benzoico</b> <b>Benzoatos</b> (conservantes)	Acidosis metabólica y depresión respiratoria y del sistema nervioso central (SNC) Síndrome Gasping o Respiración agónica	- Contraindicados en neonatos por metabolismo inmaduro - Evitar en niños menores de 3 años
<b>Aspartamo</b> (edulcorante artificial)	- Daño cerebral en pacientes fenilcetonúricos - Reacciones cruzadas de hipersensibilidad con sulfonamidas	Evitar en niños sin test de fenilcetonuria. Contraindicado en fenilcetonuria
<b>Etanol</b> (disolvente y codisolvente)	Depresión respiratoria y del SNC. Toxicidad cardiovascular	Evitar en formulaciones pediátricas <i>Máximo:</i> 5%(v/v) con estrecho control
<b>Fenilalanina</b>	Problemas cognitivos y de comportamiento	Evitar en niños sin test de fenilcetonuria. Contraindicado en fenilcetonuria.
<b>Lactosa</b>	- Intolerancia a la lactosa: distensión y dolor abdominal, diarrea, deshidratación y acidosis metabólica - Paciente galactosémico: fallo hepático, cataratas y retraso mental	- Evitar en pacientes con intolerancia a la lactosa - Contraindicado en pacientes con galactosemia
<b>Metilparabén y propilparabén</b> (conservantes)	Kernícterus	Evitar en neonatos y lactantes de menos de 2 meses
<b>Polisorbato 80</b>	Síndrome E-Ferol (vasculopatía por hepatotoxicidad)	Evitar en niños menores de 1 año (cualquier cantidad)
<b>Propilenglicol</b> (disolvente y codisolvente)	- Depresión del SNC, convulsiones - Efecto laxante por la elevada osmolaridad	No recomendado en pacientes menores de 4 años por metabolismo inmaduro
<b>Sorbitol</b> (diluyente y edulcorante)	Diarrea osmótica	Contraindicado en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa
<b>Sulfitos</b> (antioxidantes)	Broncoespasmo	Evitar en pacientes asmáticos
<b>Tartrazina</b> <b>Quinoleína</b> <b>Xantina</b> (colorantes)	Reacciones de hipersensibilidad	Evitar en pacientes pediátricos

Tabla 5. Excipientes inapropiados en el paciente pediátrico [91,92]

## 4. EL SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA

### 4.1. Herramientas biofarmacéuticas para el desarrollo de medicamentos

La utilización de herramientas biofarmacéuticas como métodos de ayuda para predecir el comportamiento *in vivo* del fármaco durante el desarrollo de medicamentos para adultos está bien documentada e implementada; a diferencia de lo que ocurre en niños. Como se ha tratado anteriormente, los cambios fisiológicos y anatómicos relacionados con la edad afectan a la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos y, consecuentemente, es esencial caracterizar dichos cambios para obtener predicciones precisas en todos los grupos de edad.

Actualmente son tres las herramientas biofarmacéuticas reconocidas como esenciales para el diseño, desarrollo y solicitud de registro de medicamentos: los ensayos de disolución (*in vitro*), el modelado farmacocinético de base fisiológica (*in silico*) y el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (*in silico*).

#### 4.1.1. Ensayos de disolución

La absorción de un fármaco administrado por vía oral en una forma farmacéutica sólida depende de la liberación de la molécula desde su forma farmacéutica, de la disolución o solubilización del fármaco en las condiciones fisiológicas del medio, y de la permeabilidad a este en el tracto GI. Debido a que los dos primeros procesos resultan críticos, las pruebas de disolución *in vitro* imitan las condiciones del interior del estómago o el intestino de manera que pueda predecirse el rendimiento *in vivo* (correlación *in vitro-in vivo*)[14].

Con base en esta generalidad, se utilizan ensayos de disolución *in vitro* de formas farmacéuticas orales sólidas en diferentes etapas del desarrollo de medicamentos, tanto en el diseño de nuevas formulaciones como en evaluaciones de calidad.

#### 4.1.2. Modelado Farmacocinético de Base Fisiológica

El Modelado Farmacocinético de Base Fisiológica (PBPK) es una herramienta biofarmacéutica que describe, a través de un modelo matemático, el comportamiento farmacocinético y/o farmacodinámico de un fármaco teniendo en cuenta los procesos ADME con base en factores anatómicos y fisiológicos[93]. En consecuencia, puede emplearse para:

- Predecir datos farmacocinéticos en plasma o tejidos.
- Predecir comportamiento ADME.
- Desarrollar relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas (PK/PD) extrapolando entre dosis, vías de administración o diferentes formulaciones.

La mayor ventaja de utilizar el modelado PBPK radica en que considera tanto la información del propio fármaco, como la de factores independientes a él como son los anatómicos y fisiológicos; además, pueden integrarse procesos de maduración conocidos para estudiar el fármaco en diferentes grupos de edad. Por ejemplo, en el caso de una administración por vía oral, puede implementarse información fisiológica y anatómica como: pH gástrico, tiempos de vaciado gástrico, motilidad intestinal, enzimas metabolizadoras intestinales, etcétera; e información del medicamento como: solubilidad en función del pH, velocidad de disolución, tamaño de partícula, etcétera.

Como se ha discutido en puntos anteriores, los procesos de maduración en la población pediátrica no están totalmente esclarecidos y la predictibilidad del modelado PBPK depende directamente del conocimiento sobre las propiedades del fármaco y de los procesos fisiológicos de los que depende[10].

El modelado PBPK se utiliza en el desarrollo y registro de medicamentos destinados a la población adulta para predecir por completo el comportamiento del fármaco[21,93,94]. Actualmente, existen guías tanto de la EMA [93] como de la FDA [94] que apoyan la utilización del modelado PBPK en el desarrollo y registro de medicamentos apropiados para la población pediátrica en dos indicaciones claras:

- Predicción cualitativa y cuantitativa de interacciones entre fármacos
- Selección de la dosis inicial para ensayos clínicos.

Como se verá a continuación, el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica es una herramienta muy útil a nivel de desarrollo de medicamentos, pero proporciona una visión simplificada y estática de la absorción de una molécula. Por el contrario, el PBPK es una herramienta más sofisticada y versátil para simular la absorción de un fármaco[45]. Asimismo, tiene mucho potencial en el campo de la pediatría, pero actualmente existen muchas limitaciones para su desarrollo debido al desconocimiento de la ontogenia y la fisiología pediátrica.

#### 4.1.3. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS por sus siglas en inglés –*Biopharmaceutic Classification System*) es una herramienta que permite clasificar a los fármacos en función de su solubilidad acuosa *in vitro* y su permeabilidad intestinal. El BCS se ha posicionado como una de las herramientas biofarmacéuticas más relevantes en el desarrollo de medicamentos y en el proceso de bioexención.

A continuación, se tratará ampliamente debido a que es una de las partes fundamentales que componen esta Tesis Doctoral.

#### 4.2. Fundamento teórico del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

El BCS fue planteado por Amidon *et al.* en 1995[95] con el fin de correlacionar la disolución de un medicamento *in vitro* con la biodisponibilidad *in vivo*, atendiendo a que los parámetros fundamentales que controlan la absorción de un fármaco por vía oral son[95,96]:

- la velocidad de disolución
- la solubilidad acuosa, y
- la permeabilidad GI

El fundamento teórico del que surge el BCS es la Primera Ley de Absorción de Fick aplicada a las membranas, considerando el proceso de permeación como una difusión[95,97]:

$$\frac{dQ}{dt \cdot dA} = J_w = P_{app} \cdot C_w \quad \text{Ecuación 5}$$

donde  $J_w$  es el flujo de fármaco a través de la barrera intestinal,  $P_{app}$  es la permeabilidad de la barrera y  $C_w$  es la concentración de fármaco en la superficie de la barrera.

La velocidad de absorción/desaparición desde el lumen intestinal en términos de cantidad (Q) por unidad de tiempo se puede expresar como:

$$\frac{dQ}{dt} = \iint_A P_{app} \cdot C_w \cdot dA \quad \text{Ecuación 6}$$

donde A es el área superficial de la barrera GI.

En esta consideración teórica se asume que se cumplen condiciones de sumidero o de máximo gradiente, ya que se considera que no hay fármaco en el interior de la membrana y la concentración es nula. Estas condiciones de sumidero pueden justificarse fisiológicamente debido a que la concentración en plasma generalmente está por debajo de la concentración en el lumen intestinal en varios órdenes de magnitud[98], y a que el flujo sanguíneo ejerce un drenaje continuo de fármaco[97].

Además, ya que la velocidad de absorción depende directamente de la permeabilidad y de la concentración, la velocidad máxima de absorción se obtendrá cuando la concentración sea la máxima cercana a la saturación en el fluido intestinal, o lo que es equivalente, la solubilidad del fármaco.



$$J^{\max} = P_w \cdot C_w^s \quad \text{Ecuación 7}$$

donde  $C_w^s$  es la solubilidad del fármaco en agua.

Con base en la Ecuación 5 y la Ecuación 6, se constató un principio fundamental para la biodisponibilidad[95]:

- Si dos medicamentos que contienen el mismo principio activo producen el mismo perfil de concentración a lo largo del tiempo en la superficie de la barrera intestinal, tendrán la misma absorción en cuanto a velocidad y magnitud.

Este principio fundamental además implica que:

- Si dos medicamentos tienen el mismo perfil de disolución *in vivo* bajo las condiciones lumbales, tendrán la misma absorción en cuanto a velocidad y magnitud.

Las anteriores conclusiones asumen que la velocidad de disolución *in vivo* es la misma en ambos medicamentos y que no hay otros componentes (excipientes u otros principios activos) que afecten a la permeación en la membrana o al tránsito intestinal.

### 4.3. Clasificación: las cuatro Clases BCS

Una vez asentado que la solubilidad y la permeabilidad son los parámetros fundamentales que controlan la absorción, es posible distribuir los fármacos de acuerdo a su alta o baja solubilidad y alta o baja permeabilidad. Así, la combinación de estas cuatro posibilidades nos brinda cuatro clases de principios activos: las cuatro Clases del BCS (Imagen 6).

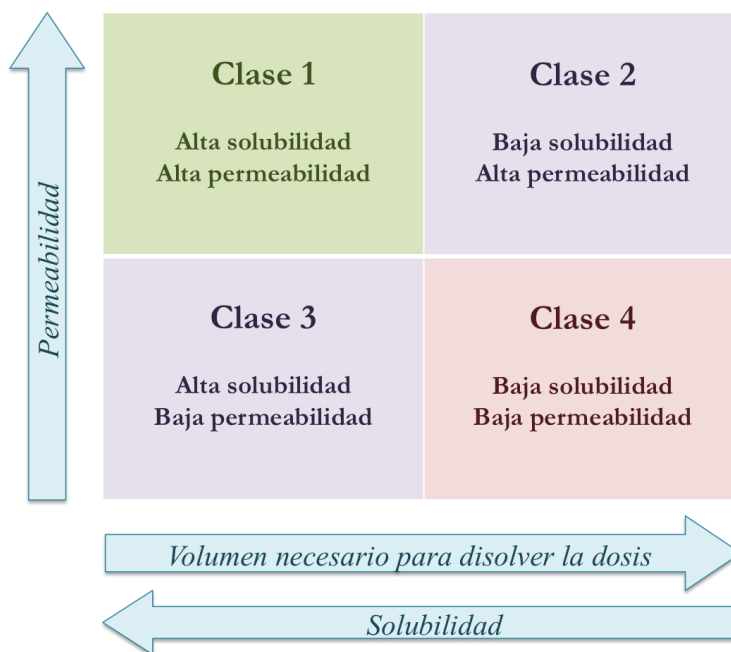


Imagen 6. Las cuatro clases del BCS basada en la clasificación propuesta por Amidon *et al.*

Fuente: *Elaboración propia.*

### **Fármacos Clase 1 (Alta Solubilidad – Alta Permeabilidad)**

Los fármacos de Clase 1 son aquellos que presentan buena absorción, a expensas de que su biodisponibilidad sistémica se vea mermada por metabolismo de primer paso. El paso limitante de la absorción será la velocidad de disolución o el vaciado gástrico, si la disolución es muy rápida.

### **Fármacos Clase 2 (Baja Solubilidad – Alta Permeabilidad)**

Los fármacos de Clase 2 presentan una velocidad de absorción más lenta que los de Clase 1 debido a que está condicionada por la velocidad de disolución y la baja hidrosolubilidad del principio activo. La absorción puede ser muy variable debido, principalmente, al tamaño de partícula de la formulación, que afectará al perfil de disolución.

### **Fármacos Clase 3 (Alta Solubilidad – Baja Permeabilidad)**

La permeabilidad es el paso limitante de la absorción en los fármacos de Clase 3, que puede ser muy variable en cuanto a cantidad y velocidad.

### **Fármacos Clase 4 (Baja Solubilidad – Baja Permeabilidad)**

Los fármacos pertenecientes a esta Clase presentan problemas significativos para una administración oral efectiva.

Esta clasificación no representa las diferencias fisicoquímicas más significativas de fármacos de Clase 2 y 4 [99]. Los fármacos de Clase 2, por ejemplo, si están en solución son absorbidos por completo ya que la permeabilidad es alta. Así pues, la disolución *in vivo* es el determinante crítico de la absorción *in vivo* y, por tanto, de la biodisponibilidad.

En 2014, Tsume *et al.* [100] propusieron una extensión del BCS planteado inicialmente considerando las propiedades fisicoquímicas de los fármacos. La extensión es simple y consiste en subdividir las clases de baja solubilidad (Clases 2 y 4) según sean compuestos ácidos, bases o neutros (Imagen 7). Tsume *et al.* plantearon esta subdivisión debido a que la solubilidad *in vivo* depende directamente del pKa de la molécula y del pH del medio en el que se disuelva. Así, compuestos con pKa ácido, presentarán baja solubilidad en estómago (pH ácido), pero alta solubilidad en pH más básicos (intestino), y viceversa.

<b>Clase 1</b> Alta solubilidad Alta permeabilidad	<b>Clase 2</b>					
	<b>2a</b> ( $pK_a < 5$ )		<b>2b</b> ( $pK_a < 6$ )		<b>2c</b> (Sin $pK_a$ o $pK_a < 0$ o $> 8$ )	
	$pH=2$	$pH=6,5$	$pH=2$	$pH=6,5$	$pH=2$	$pH=6,5$
	Baja solubilidad	Alta solubilidad	Alta solubilidad	Baja solubilidad	Baja solubilidad	Baja solubilidad
	Alta permeabilidad					
<b>Clase 3</b> Alta solubilidad Baja permeabilidad	<b>Clase 4</b>					
	<b>4a</b> ( $pK_a < 5$ )		<b>4b</b> ( $pK_a < 6$ )		<b>4c</b> (Sin $pK_a$ o $pK_a < 0$ o $> 8$ )	
	$pH=2$	$pH=6,5$	$pH=2$	$pH=6,5$	$pH=2$	$pH=6,5$
	Baja solubilidad	Alta solubilidad	Alta solubilidad	Baja solubilidad	Baja solubilidad	Baja solubilidad
	Baja permeabilidad					

Imagen 7. Clasificación BCS según la extensión propuesta por Tsume *et al.* atendiendo a propiedades fisicoquímicas. Fuente: *Elaboración propia.*

#### 4.4. Solubilidad

La absorción intestinal tras la administración oral de un fármaco es la consecuencia de ser disuelto en el tracto GI y permeado o transportado a través de la mucosa. A raíz de que solo el fármaco disuelto es aquel disponible para ser absorbido[95], la solubilidad en los fluidos luminales se convierte en un requisito para su biodisponibilidad oral.

La solubilidad de un compuesto se define como la cantidad de este que puede disolverse en un volumen determinado de disolvente y en unas determinadas condiciones de pH, temperatura y presión[101].

La solubilidad de los fármacos se debe en gran medida a la polaridad del fluido en el que se van a disolver; que, en el tracto GI, es el agua. El pH del medio afecta en gran medida al estado de ionización del fármaco, el cual puede influir intensamente en la solubilidad. Así, la solubilidad de bases débiles se preverá menor en pH básicos ya que las moléculas se presentarán mayormente en su estado no ionizado.

##### 4.4.1. Valoración de la solubilidad en un BCS: concepto de número de dosis

El número de dosis ( $D_O$ ) es un parámetro adimensional que se utiliza para valorar la clasificación de solubilidad de los fármacos con el fin de normalizar los datos de solubilidad, atendiendo a las dosis y al volumen de fluido administrado.

$D_O$  se calcula siguiendo la siguiente ecuación:

$$D_O = \frac{M_0/V_0}{C_s} \quad \text{Ecuación 8}$$

donde  $M_0$  es la máxima dosis comercializada del medicamento,  $V_0$  es el volumen gástrico inicial; y  $C_s$ , la solubilidad del compuesto.

Si analizamos la Ecuación 8, un fármaco con  $D_o < 1$  será aquel cuya mayor cantidad de dosis está disuelta por completo y, por tanto, disponible para ser absorbida.

Para la utilización en ámbito regulatorio del BCS, fue necesario definir unos límites para considerar un fármaco como de alta solubilidad. Se tomó como referencia los 240mL de agua de los estudios de bioequivalencia. Este volumen, más el volumen residual variable de líquido en el estómago de 25-50mL, condujo a elegir los 250mL como dato conservador para la solubilización de la mayor dosis típicamente utilizada en los estudios *in vivo* de bioequivalencia[102].

De este modo, y si atendemos a la Ecuación 8, un fármaco altamente soluble, en su definición más conservadora, es aquel cuya mayor dosis comercializada es soluble en 250mL, o menos, de medio acuoso en todo el rango de pH gastrointestinal [pH 1,2 – 6,8] a una temperatura de  $37 \pm 1$  °C [103].

Como ilustra la Imagen 8, se puede comparar con “el número necesario de vasos de agua de 250mL”. Así pues, un fármaco de alta solubilidad será aquel cuya mayor cantidad de dosis se disuelve en un vaso de agua, o menos; y, por el contrario, aquellos que necesiten “más vasos de agua” para disolverse, serán considerados de baja solubilidad.

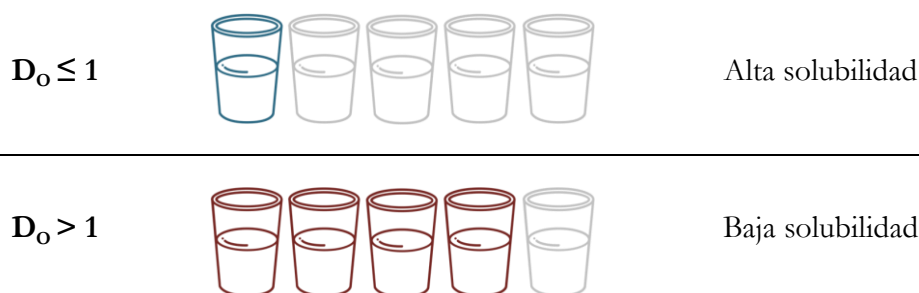


Imagen 8. Explicación gráfica del significado del parámetro Número de dosis. Fuente: *Elaboración propia*.

## 4.5. Permeabilidad

La permeabilidad es un proceso dinámico y complejo que conlleva la permeación de un fármaco a través de membranas biológicas. Este proceso de absorción incluye difusión pasiva a través de los enterocitos y mecanismos activos a través de transportadores[104].

La permeabilidad intestinal efectiva ( $P_{app}$ ) es el parámetro fundamental que describe la velocidad y el grado de absorción de un fármaco. La lipofilia, el tamaño y forma molecular, la polaridad y la capacidad de formar puentes de hidrógeno se correlacionan con la permeabilidad.

Idealmente, la clasificación de permeabilidad debería basarse en datos experimentales de permeabilidad efectiva en intestino o de biodisponibilidad oral, pero la realidad es la escasez en la disponibilidad de estos datos. Por ese motivo, a menudo, la permeabilidad es correlacionada con la lipofilia de la molécula, determinada como coeficiente de reparto independiente del pH ( $\log P$ ) o como coeficiente de reparto dependiente del pH ( $\log D$ ), siendo los parámetros que más frecuentemente se utilizan [96,105].

El coeficiente de reparto, experimentalmente, es el grado de reparto de un fármaco que se produce entre las fases de una mezcla bifásica de dos disolventes inmiscibles: agua y *n*-octanol (Imagen 9). Actualmente  $\log P$  se calcula a través de algoritmos informáticos. Los fármacos con elevados  $\log P$  son hidrófobos y, teóricamente, atravesarán fácilmente las membranas biológicas; al contrario que los fármacos con  $\log P$  reducidos.

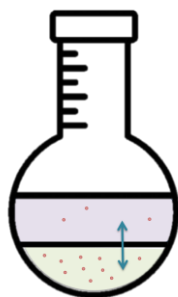


Imagen 9. Explicación gráfica del significado del coeficiente de reparto. Fuente: Elaboración propia.

Cuando Amidon *et. al* [95] plantearon el BCS, definieron una fracción oral absorbida del 95%, o superior, como el punto de corte para clasificar un fármaco como de alta permeabilidad. Con los años, este dato se consideró muy conservador y actualmente se clasifica como altamente permeable a aquel fármaco cuya fracción oral absorbida ( $F_a$ ) sea superior al 85%, moderadamente permeable cuando está en el rango entre el 50% y el 84% y poco permeable cuando es inferior al 50%[103,106].

Tradicionalmente se ha utilizado como fármaco de referencia al metoprolol, cuya biodisponibilidad oral es del 85-90% [96,102,107]. Por consiguiente, fármacos con  $\log P$  más elevados que el  $\log P$  del metoprolol se clasifican en clases BCS de permeabilidad alta (Clases 1 y 2) ya que serán más lipófilos, y fármacos con  $\log P$  inferiores, en clases de baja permeabilidad (Clases 3 y 4).

## 5. EL SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA PEDIÁTRICO

Al hilo de lo abordado hasta ahora, ha quedado constatada la carencia de medicamentos apropiados para el paciente pediátrico, ya que el desarrollo de medicamentos ha estado centrado, principalmente, en la población adulta. Este desarrollo está muy avanzado y cuenta con potentes herramientas biofarmacéuticas validadas y con información de calidad que permiten progresar cada día más. Las herramientas biofarmacéuticas que se han posicionado como esenciales, están dirigidas al diseño de medicamentos para adultos y, como es de esperar, no son aplicables ni extrapolables a pediatría debido, esencialmente, al crecimiento y las diferencias que representan a la infancia.

El objetivo final de diseñar y elaborar un Sistema de Clasificación Biofarmacéutica Pediátrico (pBCS) es promover el desarrollo de medicamentos apropiados para la población pediátrica [108,109]. Sin embargo, es difícil aplicar el BCS al diseño de estos medicamentos debido a la falta de conocimiento respecto a la permeabilidad, solubilidad y aspectos biofarmacéuticos pediátricos[110].

Dado que no es adecuada la extrapolación para aplicar el BCS en el campo de la farmacoterapia pediátrica, la administración de los medicamentos desarrollados para adultos utilizando el BCS puede no ser eficaz y segura en el niño. El desarrollo de un pBCS definitivo requiere un conocimiento más profundo de los factores relacionados con la fisiología y ontogenia GI.

### 5.1. Antecedentes: Publicaciones más relevantes respecto a pBCS

Hasta ahora, las conclusiones generales de la evidencia publicada van encaminadas hacia la necesidad de un pBCS definitivo y estratificado por edades, debido a los cambios potenciales en los factores limitantes para la absorción oral entre los subgrupos de niños.

En 2012, el grupo de trabajo “pBCS” del *Institute of Child Health and Human Development*, el instituto nacional de salud dedicado a pediatría de Estados Unidos, publicó un documento[18] de fomento para el desarrollo de un pBCS en el que se describieron las



necesidades y posibilidades de futuro del desarrollo de esta herramienta. Además, se identificaron las carencias más importantes:

- Evidencia de los cambios relacionados con la edad en la fisiología, y la ontogenia de las enzimas metabolizadoras y de los transportadores.
- Información acerca de la permeabilidad intestinal y la fracción oral absorbida.
- Desarrollo de biobancos de tejidos pediátricos para la investigación en la ontogenia.
- Literatura publicada de farmacocinética pediátrica con el fin de construir bases de datos PKPB.

En 2014, Batchelor, en nombre de la EuFPI, publicó un estudio [110] en el cual clasificó provisionalmente 56 fármacos en niños de 10 años y comparó la utilización de dos  $V_0$  diferentes. Concluyó determinando la necesidad de definir un  $V_0$  validado en las diferentes subpoblaciones pediátricas a causa del riesgo de cambio de Clase BCS que comprometería el proceso de bioexención.

En el mismo año, fue publicado otro estudio por parte de Gandhi *et al.* [108] en el cual fueron clasificados en un BCS provisional cinco fármacos: azitromicina, ciprofloxacino, dolasetrón, ketoprofeno y voriconazol. Gandhi utilizó datos farmacocinéticos para valorar la permeabilidad y detectó cambios de Clase BCS respecto al adulto en tres fármacos (dolasetrón, ketoprofeno y voriconazol). Concluyó con la necesidad de construir un pBCS y así, promocionar el desarrollo de medicamentos pediátricos y, además, contar con la posibilidad de evaluar el riesgo de fracaso terapéutico utilizando medicamentos destinados a adultos que se utilizan en niños.

Shawahna publicó un estudio en 2016 [111] cuyo objetivo fue clasificar en un pBCS provisional a 38 fármacos de administración oral en pediatría por edades, desde el nacimiento hasta los 18 años. Encontró diferencias respecto al BCS adulto en 9 fármacos de los estudiados y en sus resultados consiguió plasmar la disparidad por tramos de edad.

En 2020, Bhatt-Mehta *et al.* [112] publicó una clasificación provisional de 96 fármacos orales procedentes de la lista Michigan de fórmulas magistrales líquidas para pediatría [113] en niños de hasta 6 años de edad. Como resultados obtuvieron que, el 62,5% de los fármacos estudiados presentaban un cambio de Clase BCS respecto a la clasificación en adultos debido a cambios en la clasificación de solubilidad.

Por último, Martir *et al.* publicaron, también en 2020, un estudio [114] diferente hasta la fecha, ya que combinaron la clasificación de tres fármacos con los ensayos de disolución con el fin de valorar los riesgos de bioinequivalencia que pueden acarrear la extrapolación de una bioexención en adultos a niños.

En los siguientes puntos se desmembrarán los métodos de valoración de la solubilidad y permeabilidad que se han utilizado en cada publicación.

## 5.2. Solubilidad en el pBCS

Existen diferencias fundamentales entre adultos y niños en la solubilidad y la permeabilidad, los parámetros que controlan fundamentalmente la absorción después de una administración por vía oral.

Al igual que en el BCS, el pBCS necesita la normalización de la solubilidad en función del volumen inicial gástrico y la dosis a administrar, y esto nos lleva a utilizar el parámetro adimensional  $D_O$ .

$$D_O = \frac{M_{0\text{ ped}}/V_{0\text{ ped}}}{C_s} \quad \text{Ecuación 9}$$

donde  $M_{0\text{ ped}}$  es la máxima dosis a administrar del medicamento,  $V_{0\text{ ped}}$  es el volumen gástrico inicial pediátrico; y  $C_s$ , la solubilidad del fármaco.

Como puede observarse en la Ecuación 9, es necesario definir una máxima dosis pediátrica y un volumen gástrico inicial pediátrico que, como se puede presuponer, dependerán del crecimiento y por tanto, de la edad del niño.

### 5.2.1. Máxima dosis a administrar pediátrica ( $M_{0\text{ ped}}$ )

A diferencia del BCS, en el pBCS no debe considerarse la máxima dosis comercializada de un medicamento, ya que es necesario considerar la flexibilidad de dosis. Es fundamental individualizar el valor de  $M_{0\text{ ped}}$  conforme a la edad y características del niño. Por consiguiente, este dato será variable en función de la subpoblación pediátrica puesto que, como se ha explicado en la página 47, su determinación vendrá dada por ecuaciones alométricas o dosis definidas según la edad o peso.

### 5.2.2. Volumen inicial gástrico pediátrico

El volumen utilizado para el desarrollo del BCS es el típicamente utilizado en los estudios *in vivo* de bioequivalencia, 250 mL o “un vaso de agua”, el cual resulta excesivo para la administración de medicamentos por vía oral en neonatos, lactantes y niños. Los adolescentes pueden ingerir grandes cantidades de volumen y, en los más mayores, las dosis pueden llegar a ser muy similares a las de adultos, por ello se sugiere que el BCS podría utilizarse en muchas ocasiones para el paciente adolescente.

Es importante señalar que el BCS fue planteado para una situación de ayuno, estado al que las subpoblaciones más jóvenes, como neonatos y lactantes, pueden no llegar a alcanzar a lo largo del día debido a la alta frecuencia de comidas.

Hay gran variabilidad respecto a  $V_{0\text{ ped}}$  en la bibliografía puesto que se han utilizado diferentes métodos para su cálculo por la falta de consenso:

En el documento de Abdel-Rahman *et al.* de 2012 [18] se propuso, provisionalmente por recomendación del Dr. Amidon, un  $V_{0\text{ ped}}$  de 25,0 mL en todas las subpoblaciones pediátricas. Esta propuesta no ha trascendido en posteriores estudios porque se considera que, con el crecimiento, un volumen tan pequeño y constante carece de justificación.

Batchelor[110], Shawahna[111] y Martir *et. al* [114] optaron por calcular  $V_{0\text{ ped}}$  con base en la relación entre el volumen gástrico pediátrico y el adulto, y su correlación con los 250 mL que se utilizan en adultos. El volumen gástrico pediátrico en ayunas se encuentra en el

rango de 0,40 a 0,56 mL/kg, equivalente a los 28,0-37,1 mL de un hombre adulto de 70 kg. A través de la Ecuación 10 y los pesos medios por rango de edad, se obtuvieron los respectivos  $V_{0\text{ ped}}$ .

$$V_{0\text{ ped}} = \frac{(\text{peso medio en kg}) \times 0,56\text{mL}}{37,1\text{ mL}} \times 250\text{mL} \quad \text{Ecuación 10}$$

Batchelor[110] clasificó 56 fármacos en niños de 10 años y comparó la utilización de dos  $V_0$ : los 25,0 mL propuestos por Abdel-Rahman *et al.* en 2012 y el volumen gástrico pediátrico calculado según la Ecuación 10. La premisa fue que los 25,0 mL en las edades tempranas podrían ser representativos, pero en los niños más mayores era un volumen muy reducido. Concluyó con que, al utilizar un  $V_0$  extrapolado y de la manera tradicional como en adultos, muchos menos fármacos cambiaban a una clasificación de solubilidad desventajosa (Clase 2 o 4). Este resultado era esperable ya que las dosis en los niños de 10 años pueden ser de valor considerable y el volumen de 25,0 mL, muy escaso, incrementando el valor de  $D_0$  (Ecuación 8) y, por tanto, haciendo que el fármaco cambie de Clase BCS.

Gandhi *et. al* [108] se inclinaron por el cálculo con base en el BSA del niño, relativo al dato de  $V_0$  de pacientes adultos y el BSA adulto de  $1,73\text{ m}^2$  (Ecuación 11).

$$V_{0\text{ ped}} = \frac{\text{BSA (m}^2\text{)}}{1,73\text{ m}^2} \times 250\text{mL} \quad \text{Ecuación 11}$$

Por otra parte, Bhatt-Mehta *et al.*, optaron por calcular el volumen gástrico inicial en ayuno sin suponer que el paciente va a ingerir más líquido, es decir, el único volumen que influye en la disolución del medicamento será aquel que esté contenido en el estómago en el momento de la disolución.

La Tabla 6 resume los  $V_{0\text{ped}}$  utilizados en los diferentes estudios publicados.

Referencia	$V_{0\text{ped}}$ (mL)				
	Neonatos (1 mes)	Lactantes (12 meses)	Niños (3 años)	Niños (10 años)	Adolescentes (14 años)
Abdel-Rahman <i>et al.</i> , 2012[18]	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0
Batchelor, 2014 [110]	13,2	37,7	56,6	111,4	188,7
Gandhi <i>et al.</i> , 2014[108]	34,7	67,4	93,9	159,0	220,3
Shawahna, 2016[111]	14,9	38,9	54,0	121,0	192,0
Bhatt-Mehta <i>et al.</i> , 2020[112]	2,2	4,4	8,9	11,8 (6a)	-
Martir <i>et al.</i> , 2020[114]	-	-	54,0	121,0	245 (17 $\bar{a}$ )

Tabla 6. Comparación de los diferentes volúmenes utilizados en la bibliografía para la construcción de un pBCS provisional hasta la actualidad. a: años

### 5.3. Permeabilidad en el pBCS

Como se abordó en la página 29, hay poca evidencia respecto al transporte transmucosa de fármacos. Se sugiere que, tanto el transporte activo como el pasivo, estarían maduros en lactantes de aproximadamente 4 meses, aunque la velocidad de absorción es más lenta en las subpoblaciones más jóvenes, y que la permeabilidad en niños mayores de 2 años sería equivalente a la de adultos[110].

Al igual que en el caso de pacientes adultos, la clasificación de permeabilidad debería basarse en estudios experimentales de permeabilidad o de biodisponibilidad.

Gandhi *et al.* [108] utilizaron datos de biodisponibilidad oral absoluta para valorar la permeabilidad. Para ello, definieron como criterio de selección de fármacos la disponibilidad de evidencia de datos orales e intravenosos de área bajo la curva (AUC) y calcularon la biodisponibilidad oral absoluta en niños según la Ecuación 12. Los fármacos con biodisponibilidad oral absoluta superior al 90% fueron clasificados como altamente permeables.

$$D_o = \frac{AUC_{po}/dosis_{po}}{AUC_{IV}/dosis_{IV}}$$

Ecuación 12

Debido a que los estudios farmacocinéticos en niños son extremadamente escasos, ha sido necesario examinar métodos alternativos. Batchelor[110], Shawahna[111] y Bhatt-Mehta *et al.* [112] clasificaron la permeabilidad utilizando como predictor al coeficiente de reparto *n*-octanol/agua ( $\log P$  o  $\log D$ ) y como punto de corte al valor del metoprolol. Martir *et al.*, sin embargo, solo consideraron en su comparativa la clasificación de solubilidad, asumiendo que no se producen cambios en la clasificación de permeabilidad entre niños y adultos. Esta asunción la identificaron como una limitación de su estudio.

#### **5.4. Implicaciones biofarmacéuticas de la utilización del pBCS en el desarrollo de medicamentos.**

Aunque su aplicación inicial fuera en estudios de bioequivalencia[102], el BCS propuesto por Amidon *et al.*[95] se ha establecido como una herramienta fundamental en el desarrollo de medicamentos. La clasificación BCS de un fármaco influirá en el diseño de la molécula y en la selección de excipientes. Por ejemplo, con el objetivo de mejorar la solubilidad y disolución de fármacos con baja solubilidad acuosa e intentar incrementar la fracción oral absorbida, éstos pueden someterse a métodos de solubilización como la formación de sales, complejación, micronización, adición de surfactantes, etcétera [18].

El BCS puede aplicarse en diferentes etapas del desarrollo de medicamentos y, por tanto, en el diseño de medicamentos apropiados para niños. No obstante, a día de hoy su potencial utilización en el campo de la pediatría radica en la valoración de la idoneidad de administrar a niños medicamentos diseñados para adultos, que son los comercialmente mayoritarios.

La administración a niños de medicamentos diseñados para adultos cuyos fármacos muestren cambios desfavorables de Clase BCS en el niño respecto al adulto, puede conllevar una absorción errática. Por ejemplo, los medicamentos de fármacos de Clase 1 en el adulto no deberían contener excipientes para aumentar la solubilidad o la permeabilidad

de estos fármacos porque los dos parámetros son muy favorables para la absorción. En cambio, si el fármaco se comporta como un fármaco de Clase 2 en alguna subpoblación pediátrica, la administración de ese medicamento diseñado para adultos implicaría un problema de absorción relacionado con la solubilidad. Dado el caso, sería conveniente un cambio galénico del medicamento: la inclusión de algún excipiente que mejore el parámetro solubilidad o una mayor reducción del tamaño de partícula [115].

Disponer de un pBCS validado permitiría administrar de forma segura medicamentos diseñados para adultos a la población pediátrica, ya que se dispondría de la información suficiente para valorar los cambios potenciales en cuanto a solubilidad y/o permeabilidad que pueden comprometer la absorción de los fármacos.





# OBJETIVOS

---



# OBJETIVOS

La presente Tesis Doctoral se compone de tres módulos, desde el más general al más específico, referentes al desarrollo de medicamentos para la población pediátrica.

El objetivo general de esta Tesis es estudiar el estado actual del desarrollo de medicamentos apropiados para la población pediátrica, con especial atención a una de las herramientas biofarmacéuticas esenciales, el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.

Los objetivos específicos definidos por módulos son:

**Módulo 1.** *La carencia de medicamentos apropiados para pediatría.*

- Evaluar la disponibilidad de autorizaciones de comercialización de medicamentos orales para niños en la FDA y en la EMA; y analizar la adecuación para su administración pediátrica.

**Módulo 2.** *Diseño de un Sistema de Clasificación Biofarmacéutica Pediátrico.*

- Clasificar según un Sistema de Clasificación Biofarmacéutica pediátrico provisional seis fármacos utilizados en el tratamiento de enfermedades desatendidas, debido a su importancia terapéutica en países en vías de desarrollo.
- Diseñar un Sistema de Clasificación Biofarmacéutica pediátrica provisional de los fármacos orales contenidos en la lista publicada por la OMS de Medicamentos Esenciales en Pediatría, identificando los cambios desfavorables que se producen respecto al adulto.

**Módulo 3.** *Influencia de la osmolaridad de la formulación en la permeabilidad del fármaco administrado.*

- Determinar la osmolaridad de medicamentos orales formulados en formas farmacéuticas líquidas, incluyendo fórmulas magistrales y medicamentos comerciales.
- Caracterizar la permeabilidad efectiva de cinco fármacos formulados a diferentes osmolaridades utilizando un modelo de perfusión intestinal en rata; y establecer una relación entre la osmolaridad de la formulación administrada y la permeabilidad del fármaco con el fin de predecir el comportamiento de otros medicamentos.



# **MATERIAL Y MÉTODOS**

---



## **MATERIAL Y MÉTODOS**

El objeto de estudio de la presente Tesis se ha abordado en tres módulos diferenciados, en los cuales se engarzan los distintos objetivos específicos que constituyen el cuerpo de este texto.

A continuación, se expondrá, para cada objetivo, el correspondiente apartado de Material y Métodos.

## Módulo 1. La carencia de medicamentos apropiados para pediatría.

**Objetivo:** Evaluar la disponibilidad de autorizaciones de comercialización de medicamentos orales para niños en la FDA y en la EMA; y analizar la adecuación para su administración pediátrica.

Desde 2007, la OMS publica bienalmente la “Lista de Medicamentos Esenciales para niños” (EMLc, por sus siglas en inglés)[116], una lista de las necesidades mínimas, en cuanto a medicamentos, para un sistema sanitario básico. En la EMLc se enumeran los fármacos más eficaces, seguros y rentables para tratar las patologías de mayor relevancia en niños de hasta 12 años de edad.

Para este objetivo se seleccionaron todos los fármacos de administración oral contenidos en la séptima edición de la EMLc (año 2019).

Los fármacos incluidos en el estudio fueron clasificados según la disponibilidad en la EMA y en la FDA de autorizaciones de comercialización en cualquier forma farmacéutica de administración oral.

La información relativa a las autorizaciones de comercialización de los fármacos seleccionados fue recogida en julio de 2019 a partir de los siguientes recursos:

- *FDA*:
  - o El catálogo de medicamentos de la FDA, Orange Book[117].
- *EMA*:
  - o El catálogo de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, CIMA[118].
  - o El catálogo de medicamentos de Gran Bretaña, *British Electronic Medicines Compendium*[119].
  - o La base de datos Vademécum Internacional[120].

La información relativa a la EMA fue obtenida a partir de los recursos de acceso público y del Vademécum Internacional que contiene información de todos los Estados que forman parte de la EMA.



El análisis de disponibilidad se llevó a cabo mediante la Ecuación 13:

$$\% \text{ disponibilidad} = \frac{\text{fármacos orales comercializados}}{\text{fármacos orales incluidos}} \quad \text{Ecuación 13}$$

Una vez clasificados los fármacos según la disponibilidad de autorización de comercialización, se valoró si las formas farmacéuticas en las que estaban comercializados eran apropiadas para el rango de edad desde los 0 a los 12 años, debido a que es el contemplado en la EMLc.

Así, fueron consideradas como formas farmacéuticas no apropiadas debido a su poca flexibilidad de dosificación:

- Comprimidos.
- Cápsulas duras.
- Grageas.
- Comprimidos efervescentes.

Por el contrario, las formas farmacéuticas que se consideraron como apropiadas fueron:

- Jarabes.
- Soluciones y suspensiones orales.
- Gránulos.
- Comprimidos masticables.
- Películas.
- Minicomprimidos.
- Polvos para suspensión oral.

En el caso de formas farmacéuticas apropiadas, se recogió el año de primera autorización en la FDA o la EMA.

El análisis de la adecuación de formas farmacéuticas se realizó siguiendo la Ecuación 14:

$$\% \text{ adecuación a la edad} = \frac{\text{fármacos con formas adecuadas a la edad}}{\text{fármacos orales comercializados}} \quad \text{Ecuación 14}$$

Asimismo, los fármacos se clasificaron según el Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química de la OMS [121] (ATC, por sus siglas en inglés) en el primer nivel, el anatómico, órgano o sistema en el cual actúa el fármaco:

- A: Sistema digestivo y Metabolismo.
- B: Sangre y Órganos hematopoyéticos.
- C: Sistema cardiovascular.
- D: Medicamentos dermatológicos.
- G: Aparato genitourinario y Hormonas sexuales.
- H: Preparados hormonales sistémicos, excluidas hormonas sexuales.
- J: Antiinfecciosos en general para uso sistémico.
- L: Agentes antineoplásicos e Inmunomoduladores.
- M: Sistema musculoesquelético.
- N: Sistema nervioso.
- P: Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes.
- R: Sistema respiratorio.
- S: Órganos de los sentidos.
- V: Varios

La clasificación ATC es el sistema recomendado por la OMS para estudios internacionales de utilización de medicamentos. Una vez clasificados, se realizó un análisis intragrupo de los fármacos con formas apropiadas y se analizó según la Ecuación 15.

$$\% \text{ adecuación a la edad (por ATC)} = \frac{\text{fármacos con formas adecuadas a la edad del grupo ATC} \times}{\text{fármacos orales comercializados del grupo ATC} \times}$$

Ecuación 15

## Módulo 2. Diseño de un Sistema de Clasificación Biofarmacéutica Pediátrico

**Objetivo:** Clasificar según un Sistema de Clasificación Biofarmacéutica pediátrico provisional seis fármacos utilizados en el tratamiento de enfermedades desatendidas, debido a su importancia terapéutica en países en vías de desarrollo.

Los fármacos seleccionados para el estudio fueron seis procedentes de la EMLc [116], cuya indicación fuera el tratamiento de una enfermedad desatendida y que estuviera comercializado en una forma farmacéutica no apropiada para pediatría. Se seleccionaron: albendazol, benznidazol, ivermectina, nifurtimox, praziquantel y proguanil.

Respecto al diseño de un pBCS provisional, se clasificaron los seis fármacos para tres subpoblaciones: neonatos (0-1 mes), lactantes (1-24 meses) y niños (2-12 años). Para los cálculos pertinentes se tomaron como referencia los valores medios del rango de edad: neonato (0,5 meses), lactantes (12,5 meses) y niños (7 años)

La solubilidad se valoró mediante  $D_o$  siguiendo la Ecuación 9 anteriormente descrita:

$$D_o = \frac{M_{0\text{ ped}}/V_{0\text{ ped}}}{C_s} \quad \text{Ecuación 9}$$

Los fármacos con  $D_o$  igual o menor a 1 fueron clasificados en Clases de alta solubilidad mientras que, fármacos con  $D_o$  mayor a 1, en Clases de baja solubilidad (Ver Tabla 8 más adelante).

$M_{0\text{ ped}}$  fue calculada mediante tres métodos:

- Ecuación empírica según edad. La Ecuación de Fried (Ecuación 2), para neonatos y lactantes; o la Ecuación de Clark (Ecuación 3) para el cálculo en niños.

$$\text{Ecuación de Fried: } \frac{\text{Edad (meses)}}{150} \cdot \text{dosis adulta} \quad \text{Ecuación 2}$$

$$\text{Ecuación de Clark: } \frac{\text{Peso (libras)}}{150 \text{ libras}} \cdot \text{dosis adulta} \quad \text{Ecuación 3}$$

- Ecuación empírica según el BSA (Ecuación 4)

$$\text{Método BSA: } \frac{\text{BSA (m}^2\text{)}}{1,73\text{m}^2} \cdot \text{dosis adulta} \quad \text{Ecuación 4}$$

- Dosis bibliográfica obtenida del Manual de Prescripción en pediatría de la OMS [122] y del Manual para enfermedades parasitarias “*WHO Model Prescribing Information: Drugs Used in Parasitic Diseases*” [123].

Para el cálculo de la dosis mediante el método BSA y dosis bibliográficas expresadas en mg/kg o mg/m<sup>2</sup>, se utilizó el percentil 50 de los valores de niños en las tablas de crecimiento de la OMS [124] (para edades de 0,5 meses y 12,5 meses) y en las tablas del *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) [125] (para edades de 7 años). El BSA de cada subpoblación se calculó siguiendo la Ecuación 16 [126].

$$\text{BSA (m}^2\text{)} = \frac{\sqrt{\text{Altura(cm)} \times \text{Peso(kg)}}}{60} \quad \text{Ecuación 16}$$

Los tres métodos fueron utilizados para calcular  $M_{0 \text{ ped}}$ , pero se consideró como el *gold estándar* a la dosis bibliográfica, ya que es la basada en experiencia clínica y, por tanto, tiene un balance beneficio-riesgo adecuado.

$V_{0 \text{ ped}}$  fue calculado para cada subpoblación en base al BSA y se correlacionó con el  $V_0$  utilizado en los estudios en adultos, 250mL, y el BSA de un adulto medio (1,73m<sup>2</sup>); siguiendo la Ecuación 11:

$$V_{0 \text{ ped}} = \frac{\text{BSA (m}^2\text{)}}{1,73 \text{ m}^2} \times 250\text{mL} \quad \text{Ecuación 11}$$

Los datos de solubilidad ( $C_s$ ) fueron obtenidos de la Farmacopea Internacional [127] y del Merck Index [128]. En los casos en los que el valor de solubilidad no estaba definido en  $mg/mL$ , se asignaba el valor siguiendo la Tabla 7.

Término descriptivo de solubilidad	Partes de solvente necesarias para una parte de soluto	Rango de solubilidad (mg/mL)	Solubilidad asignada (mg/mL)
Muy soluble	<1	>1000	<b>1000</b>
Fácilmente soluble	desde 1 a 10	100-1000	<b>100</b>
Soluble	desde 10 a 30	33-100	<b>33</b>
Moderadamente soluble	desde 30 a 100	10-33	<b>10</b>
Poco soluble	desde 100 a 1000	1-10	<b>1</b>
Muy poco soluble	desde 1000 a 10000	0,1-1	<b>0,1</b>
Prácticamente insoluble	>10000	<0,1	<b>0,01</b>

Tabla 7. Definiciones de solubilidad. Adaptado de Kasim *et al.* 2004[96]

Además, se consideraron las posibles variaciones de solubilidad en el rango del pH fisiológico en el caso de fármacos ionizables (ácidos o bases débiles).

En cuanto a la valoración de la permeabilidad, solo se tuvo en cuenta el transporte a través de membranas biológicas por difusión pasiva transcelular, aunque puedan coexistir junto a mecanismos mediados por transportadores. Se correlacionó la permeabilidad intestinal humana con la liposolubilidad de la molécula a través del coeficiente  $\log P$ , el cual se obtuvo de la base de datos *online* Chemicalize[129]. Al igual que otros estudios, se utilizó al metoprolol como punto de corte ( $\log P$  1,76). Así, fármacos con  $\log P$  iguales o superiores a 1,76 fueron clasificados como altamente permeables y, por el contrario, fármacos con  $\log P$  inferiores a 1,76 fueron clasificados como de baja permeabilidad (Tabla 8).

<b>Solubilidad</b>	$D_o \leq 1$	Alta solubilidad
	$D_o > 1$	Baja solubilidad
<b>Permeabilidad</b>	$\log P \geq 1,76$	Alta permeabilidad
	$\log P < 1,76$	Baja permeabilidad

Tabla 8. Definiciones de alta/baja solubilidad y alta/baja permeabilidad

**Objetivo:** Diseñar un Sistema de Clasificación Biofarmacéutica pediátrica provisional de los fármacos orales contenidos en la lista publicada por la OMS de Medicamentos Esenciales en Pediatría, identificando los cambios desfavorables que se producen respecto al adulto.

Al igual que en los objetivos anteriores, se utilizó la EMLc [116] para la selección de los fármacos para el estudio, siendo en este caso recopilados todos los fármacos de administración oral.

En cuanto al diseño del pBCS, se procedió a clasificar a los fármacos seleccionados siguiendo las mismas definiciones de alta/baja permeabilidad y solubilidad que en el objetivo anterior (Tabla 8).

La clasificación de solubilidad fue valorada a través de  $D_o$  (Ecuación 9) en tres subpoblaciones pediátricas: neonatos (0-28 días), lactantes (1-24 meses) y niños (2-12 años). Cada subpoblación proporcionó un  $D_o$  diferente, ya que  $M_{0\text{ ped}}$  y  $V_{0\text{ ped}}$  son factores relacionados con la edad.

$M_{0\text{ ped}}$  fue calculada mediante tres métodos:

- Ecuación empírica según edad. La Ecuación de Fried (Ecuación 2), para neonatos y lactantes; o la Ecuación de Clark (Ecuación 3) para el cálculo en niños.
- Ecuación empírica según el BSA (Ecuación 4).
- Dosis bibliográfica obtenida del *British National Formulary of Children* [130], el Manual de Prescripción en pediatría de la OMS [122]; y del Manual para enfermedades parasitarias “*WHO Model Prescribing Information: Drugs Used in Parasitic Diseases*” [123].

En este caso,  $V_{0\text{ ped}}$  fue calculado a través de la Ecuación 10, basada en el fluido gástrico en niños en ayunas, aproximadamente 0,56 mL/kg. En esta ocasión se decidió seleccionar este método por ser el más conservador.

$$V_{0\text{ ped}} = \frac{(\text{peso medio en kg}) \times 0,56\text{mL}}{37,1\text{ mL}} \times 250\text{mL} \quad \text{Ecuación 10}$$

El valor de las solubilidades de los fármacos ( $C_s$ ) fue obtenido a través de los mismos recursos que en el objetivo anterior.

Con referencia a la clasificación de la permeabilidad, se siguió el mismo método que en el objetivo anterior, se valoró a través de la comparación del  $\log P$  de la molécula con el  $\log P$  del metoprolol (Tabla 8).

### Módulo 3. Influencia de la osmolaridad de la formulación en la permeabilidad del fármaco administrado

**Objetivo:** Determinar la osmolaridad de medicamentos orales formulados en formas farmacéuticas líquidas, incluyendo fórmulas magistrales y medicamentos comerciales.

Se seleccionaron los fármacos y excipientes más utilizados en nuestra Unidad de Neonatología de referencia y cuya forma farmacéutica final fuera líquida, ya fueran fórmulas magistrales elaboradas en el Servicio de Farmacia o medicamentos comerciales.

La osmolaridad fue determinada por duplicado utilizando un osmómetro de descenso crioscópico (Osmomat<sup>®</sup> 030, Gonotec GmgH).

Se prepararon tres diluciones de cada formulación (1:1, 1:4 y 1:8) con agua para inyección (WFI, por sus siglas en inglés) cuya osmolaridad es 0,0 mOsm/kg. La dilución se llevó a cabo por dos razones: (1) validar el cálculo teórico de osmolaridad por dilución de la Ecuación 17, y (2) conseguir soluciones dentro del rango de detección del osmómetro (0-2.000 mOsm/L), ya que muchas lo sobrepasaban.

La osmolaridad de las formulaciones que sin diluir sobrepasaban el límite de detección del osmómetro, se calculaban a través de la siguiente fórmula:

$$\text{Osm}_F = \frac{(\text{Osm}_D \cdot V_D) - (\text{Osm}_{\text{WFI}} \cdot V_{\text{WFI}})}{V_F} \quad \text{Ecuación 17}$$

donde  $\text{Osm}_F$  es la osmolaridad de la formulación a estudio,  $\text{Osm}_D$  es la osmolaridad de la dilución,  $\text{Osm}_{\text{WFI}}$  es la osmolaridad del WFI (0,0 mOsm/kg),  $V_D$  es el volumen de la dilución, y  $V_F$  es el volumen de la formulación ( $V_F + V_{\text{WFI}} = V_D$ ).



**Objetivo:** Caracterizar la permeabilidad efectiva de cinco fármacos formulados a diferentes osmolaridades utilizando un modelo de perfusión intestinal en rata; y establecer una relación entre la osmolaridad de la formulación administrada y la permeabilidad del fármaco con el fin de predecir el comportamiento de otros medicamentos.

Para este objetivo se seleccionaron los fármacos: atenolol, cafeína, furosemida, hidrocortisona y paracetamol; debido a la variabilidad en la osmolaridad de sus formulaciones y a su uso habitual en nuestra Unidad de Neonatología de referencia.

Para el estudio de absorción se elaboraron tres suspensiones de cada fármaco a diferentes osmolaridades:

- Hiposmolar – 150 mOsm/kg
- Isosmolar – 300 mOsm/kg
- Hiperosmolar – 1500 mOsm/kg

Las formas líquidas se prepararon disolviendo el principio activo en WFI y ajustando la osmolaridad con jarabe simple (2780 mOsm/kg) sin variar la concentración final del fármaco. Se elaboraron las siguientes concentraciones:

- Atenolol 0,5 mg/mL
- Cafeína 2 mg/mL
- Furosemida 0,1 mg/mL
- Hidrocortisona 1 mg/mL
- Paracetamol 10 mg/mL

Todos los principios activos fueron comprados a Sigma-Aldrich (St. Louis, Missouri, USA). El metanol, acetonitrilo y agua para las determinaciones en cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, por sus siglas en inglés) fueron de grado HPLC.

La velocidad de absorción y los valores de permeabilidad de los cinco fármacos se determinaron en intestino delgado (n = 6-7) mediante el método *in situ* de perfusión con recirculación basado en la técnica de Doluisio[131], técnica aprobada por el Comité Científico de la Facultad de Farmacia de la Universidad Miguel Hernández, las guías descritas en la Directiva europea 2010/63/EU y la normativa española de investigación

con animales. Con este método, se aísla un segmento de intestino canulando una entrada en la zona proximal y una salida en la zona distal, quedando un compartimento estanco de absorción del cual se van tomando muestras a distintos tiempos para valorar la desaparición de fármaco del lumen (absorción) (Imagen 10).

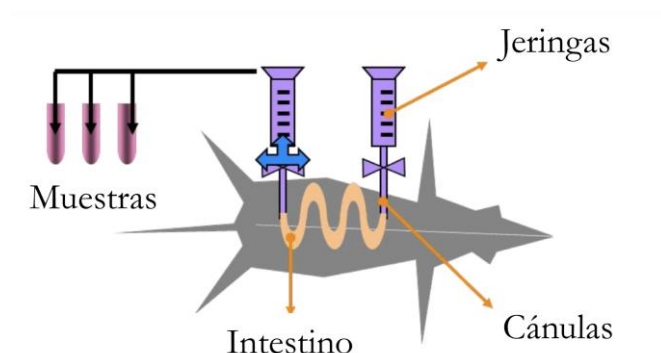


Imagen 10. Representación esquemática de la técnica de perfusión *in situ* en ratona basada en el método de Doluisio. Cortesía de la Dra. M. Bermejo.

Se analizó cada fármaco y cada osmolaridad en cuatro ratas Wistar macho anestesiados con una mezcla de pentobarbital (40 mg/kg) y butorfanol (0,5 mg/kg). En este caso, se aislaron aproximadamente 100 cm de intestino en cada ratona y se introdujeron 10 mL de cada formulación a las concentraciones y osmolaridades anteriormente definidas. Durante un periodo de 30 min, se recogieron muestras cada 5 min. Con el fin de separar los posibles elementos sólidos de las muestras recogidas, se centrifugaron a 5000 r.p.m. durante 5 min y se analizó el sobrenadante mediante HPLC siguiendo la Tabla 9.

Fármaco	Detección	Fase móvil (acuosa : orgánica)	$\lambda$ (nm)	Tiempo de retención (min)
Atenolol	UV	Agua pH 3: MeCN (65:35) <sup>a</sup>	235	2,3
Cafeína	UV	Agua pH 3: MeOH (65:35) <sup>a</sup>	273	3,6
Furosemida	UV	25 mM Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> pH 3: MeCN (45:55)	254	2,5
Hidrocortisona	UV	Agua pH 3: MeCN (60:40) <sup>a</sup>	245	3,0
Paracetamol	UV	Agua pH 3: MeCN (70:30) <sup>a</sup>	254	4,0

Tabla 9. Procedimientos validados para el análisis en HPLC. Nota: MeCN: acetonitrilo, MeOH: metanol, UV: fármaco analizado con detector ultravioleta. <sup>a</sup>Agua (pH 3) con ácido trifluoroacético 1%.

Debido a la reabsorción de agua, hay reducción del volumen de las suspensiones perfundidas; por tanto, es necesario realizar una corrección para calcular con precisión las constantes de velocidad de absorción. La reabsorción de agua se caracterizó como un

proceso de orden cero. Para calcular la constante de orden cero de reabsorción de agua ( $k_0$ ) se empleó un método basado en la medición directa del volumen restante de la solución de ensayo. El volumen al comienzo del experimento ( $V_0$ ) está compuesto por el volumen de la solución de la formulación (10 mL) más el volumen residual generado por el lavado del segmento intestinal; siendo de promedio entre 0,3 y 0,5 mL. El volumen al final del experimento ( $V_{\text{end}}$ ) se midió para cada animal extrayendo y apretando cuidadosamente el segmento intestinal. Se estimó un valor individual de  $k_0$  para cada animal como:

$$k_0 = \frac{(V_0 - V_{\text{end}})}{t_{\text{end}}} \quad \text{Ecuación 18}$$

donde  $V_{\text{end}}$  es el volumen medido al final del experimento y  $t_{\text{end}}$  el tiempo de duración (30 min) en cada animal. El valor  $k_0$  se utilizó para estimar el volumen de agua restante en los diferentes segmentos en cada punto de tiempo ( $V_t$ ). Finalmente, las concentraciones de fármaco analizadas en el experimento ( $C_e$ ) se corrigieron en cada punto de tiempo para obtener la  $C_t$  real mediante la siguiente ecuación:

$$C_t = C_e \cdot \frac{V_t}{V_0} \quad \text{Ecuación 19}$$

donde  $C_t$  representa la concentración intestinal del fármaco en ausencia de cualquier reabsorción de agua en el tiempo  $t$ , y  $C_e$  representa el valor experimental real. Los valores de  $C_t$  (concentraciones corregidas) se utilizaron para calcular los coeficientes de velocidad de absorción real [132].

El coeficiente de velocidad de absorción ( $k_a$ ) se determinó mediante un análisis de regresión no lineal de las concentraciones restantes en el lumen ( $C_t$ ) en relación con el tiempo.

$$C_t = C_0 \cdot e^{-k_a \cdot t} \quad \text{Ecuación 20}$$

El valor de  $k_a$  se transformó en permeabilidad a través de la siguiente ecuación:

$$P_{\text{app}} = k_a \frac{(R)}{2} \quad \text{Ecuación 21}$$

donde  $P_{app}$  es el valor de permeabilidad y  $R$  es el radio efectivo del segmento intestinal.  $R$  se calculó considerando el segmento intestinal como un cilindro con la relación:

$$\text{Volumen} = \pi \cdot R^2 \cdot L \quad \text{Ecuación 22}$$

La estimación se hizo utilizando un volumen de perfusión de 10 mL y la longitud del intestino ( $L$ ) fue de 100 cm para el intestino delgado completo.

Los análisis estadísticos se hicieron con el paquete estadístico SPSS versión 22 (IBM, Estados Unidos) con licencia de la Universidad Miguel Hernández de Elche. Los valores de permeabilidad se compararon utilizando ANOVA para detectar la existencia de diferencias significativas en el nivel de probabilidad de 0,05. Se utilizó la prueba estadística de Levene para comprobar la homogeneidad de las varianzas y, en función del resultado, se aplicó la prueba *Post Hoc* para determinar la diferencia estadística significativa entre los grupos.

Los valores de permeabilidad  $P_{app}$  (cm/s) en el intestino delgado en la rata Wistar se recogieron de la literatura y se utilizaron para establecer una correlación con la  $P_{app}$  *in situ* obtenido mediante técnicas de Doluisio y la fracción oral absorbida en humanos [133–135].

La siguiente ecuación se utilizó para calcular las fracciones absorbidas ( $F_{abs}$ ) previstas:

$$F_{abs} = 1 - e^{-(P_{app} (2/R) \cdot T)} \quad \text{Ecuación 23}$$

donde  $R$  representa el radio efectivo del colon que se fijó en un valor de 0,3989 cm, y  $T$  es el tiempo de absorción efectivo.





# RESULTADOS Y DISCUSIÓN

---





## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

A continuación se presentan discutidos los resultados obtenidos en relación a los objetivos propuestos para la presente Tesis Doctoral.

## Módulo 1. La carencia de medicamentos apropiados para pediatría.

### 1. Evaluar la disponibilidad de autorizaciones de comercialización de medicamentos orales para niños en la FDA y en la EMA; y analizar la adecuación para su administración pediátrica

El desarrollo específico de medicamentos dirigidos a la población pediátrica, por lo general, ha sido insuficiente; siendo la carencia de recursos farmacoterapéuticos un vacío conocido por los gobiernos y las agencias reguladoras alrededor del mundo. Se han hecho muchos esfuerzos por mejorar en este ámbito desde que la FDA se promulgó en relación a este tema hace más de cuarenta años, pero, a día de hoy, sigue vigente la escasez de medicamentos apropiados para pediatría.

Para la evaluación de la disponibilidad de autorizaciones de comercialización de medicamentos orales para la población infantil, se seleccionaron los 149 fármacos de administración oral contenidos en la séptima edición de la EMLC, y se consultaron las bases de datos referentes a los catálogos de medicamentos de la FDA y de la EMA.

La Tabla 10 muestra los 149 fármacos seleccionados y su clasificación según la disponibilidad de autorizaciones de comercialización, así como las formas farmacéuticas orales disponibles; ya sean formas farmacéuticas apropiadas o no para todo el rango de edades, desde el nacimiento hasta la adolescencia. Los comprimidos, cápsulas, grageas y comprimidos efervescentes fueron considerados como no apropiados debido a su nula o escasa flexibilidad de dosis para poder cubrir las necesidades de los niños en cuanto a dosificación y crecimiento. La existencia de una mayoría de formas monolíticas y con grandes cantidades fijas de fármaco, hace necesaria la manipulación del medicamento para la administración de dosificaciones en  $mg/kg$  o  $mg/m^2$ , las más comunes en la farmacoterapia pediátrica. Sin embargo, esta situación parece estar contrarrestada con la existencia de medicamentos comercializados en formas farmacéuticas líquidas y, en menor medida, en formas innovadoras como los sistemas multipartícula.

Tabla 10. Disponibilidad de autorizaciones y formas farmacéuticas apropiadas para la edad de la EMLc 2019 de la OMS. Los fármacos que aparecen en cursiva son aquellos que no disponen de autorización de comercialización en la EMA ni en la FDA. Las formas farmacéuticas en cursiva son aquellas que no son apropiadas para administraciones orales. El año de autorización de los medicamentos apropiados está indicado entre paréntesis. Las formas innovadoras y otras formas apropiadas que han surgido después de la primera comercialización con el fin de cumplir con los requisitos en pediatría aparecen subrayadas. Apr-edad: apropiada para la edad.

Fármaco	EMA			FDA		
	Disponibilidad oral	Apr-edad	Formulación	Disponibilidad oral	Apr-edad	Formulación
Abacavir	sí	sí	solución oral 20 mg/mL (1999)	sí	sí	solución oral 20 mg/mL (1998)
Acetilcisteína	sí	sí	solución oral 20 mg/mL (2000) polvo para suspensión oral 100, 200 mg (2000) <i>comprimido efervescente 600 mg</i>	sí	sí	solución oral 10% y 20% (1989) <i>comprimido efervescente 500 mg y 2500 mg</i>
Acetilsalicílico, ácido	sí	no	<i>comprimido 100, 150, 300, 500 mg</i>	sí	no	<i>comprimido 500 mg cápsula 162.5, 325 mg</i>
Aciclovir	sí	sí	suspensión oral 80 mg/mL (1992) <i>comprimido 200 - 800 mg</i>	sí	sí	suspensión oral 200 mg/5 mL (1989) <i>comprimido 50 - 800 mg</i>
Albendazol	sí	no	<i>comprimido 400 mg</i>	sí	no	<i>comprimido 200 mg</i>
Alopurinol	sí	no	<i>comprimido 100, 300 mg</i>	sí	no	<i>comprimido 100, 300 mg</i>
Amitriptilina	sí	sí	solución oral 50 mg/mL, 10 mg/mL (2010) <i>comprimido 25 - 150 mg</i>	sí	no	<i>comprimido 25 - 150 mg</i>
<i>Amodiaquina</i>	no	no	-	no	no	-
Amoxicilina ( <i>*en asociación con ácido clavulánico ver clavulánico ácido</i> )	sí	sí	suspensión oral 250 mg/5 mL (1974) polvo para suspensión oral 500 mg (1990) <i>comprimido 500 mg</i>	sí	sí	solución oral 250 mg/mL y 400 mg/mL (1982) comprimido masticable 125, 250 mg (1992) <i>comprimido 250, 500 mg</i>
Artesunato	no	no	-	no	no	<i>(Artemeter está disponible)</i>
Ascórbico, ácido	sí	no	<i>comprimido 50, 100, 200 mg</i>	no	no	-
Atazanavir	sí	sí	polvo para suspensión oral 50 mg (2016) <i>cápsula 150, 200, 300 mg</i>	sí	sí	polvo para suspensión oral 50 mg (2014) <i>cápsula 150, 200, 300 mg</i>
Azatioprina	sí	no	<i>comprimido 50 mg</i>	sí	no	<i>comprimido 50 mg</i>
Azitromicina	sí	sí	suspensión oral 200 mg/5 mL (1992) polvo para suspensión oral 500 mg (1992) <i>comprimido 500 mg</i>	sí	sí	suspensión oral 200 mg/5 mL (2006) <i>comprimido 500 mg</i>
<i>Benzimidazol</i>	no	no	-	no	no	-
Cafeína citrato	sí	sí	solución oral 10 mg/mL (2018)	sí	sí	solución oral 10 mg/mL (2000)

Fármaco	EMA			FDA		
	Disponibilidad oral	Apr edad	Formulación	Disponibilidad oral	Apr edad	Formulación
Calcio folinato	sí	sí	suspensión oral 1 mg/12 mL (1966)	no	no	-
Calcio gluconato	sí	no	comprimido efervescente 1000 mg	no	no	-
Carbamazepina	sí	no	comprimido 200, 400 mg	sí	sí	suspensión oral 100 mg/5 mL (1987) cápsula 200 mg
Cefixima	sí	sí	suspensión oral 100 mg/5 mL (1993) cápsula 200, 400 mg	sí	sí	suspensión oral 100 mg/5 mL, 200 mg/5 mL (2007) comprimido masticable 100,150, 200 mg
Cefalexina	sí	sí	suspensión oral 250 mg/5 mL, 125 mg/5 mL (1996) cápsula 500 mg	sí	sí	suspensión oral 125 mg/5 mL, 250 mg/5 mL (1987) cápsula 750 mg
Cloranfenicol	no	no	-	no	no	-
Cloroquina	sí	no	comprimido 250 mg	sí	no	comprimido 150, 300 mg
Clorpromazina	sí	sí	solución oral 40 mg/mL (1955) comprimido 25, 100 mg	sí	no	comprimido 10 - 200 mg
Colecalciferol	sí	sí	solución oral 2000 UI/mL (1955)	no	no	-
Ciprofloxacino	sí	sí	suspensión oral 100 mg/mL (1999) comprimido 250 - 750 mg	sí	sí	suspensión oral 250 mg/5 mL, 500 mg/5 mL (1997) comprimido 100 - 750 mg
Claritromicina	sí	sí	suspensión oral 125 mg/5 mL, 200 mg/5 mL (2004) comprimido 250, 500 mg	sí	sí	suspensión oral 125 mg/5 mL, 200 mg/5 mL (2002) comprimido 250, 500 mg
Clavulánico, ácido	sí	sí	suspensión oral 100/12.5 mg/mL (1991) polvo para suspensión oral 500/125 mg y 875/125 mg (1982) comprimido 500/125 mg y 875/125 mg	sí	sí	suspensión oral (dosis múltiples) (1984) <u>comprimido masticable 200/28.5 mg, 400/57mg</u> (2005) comprimido (250 - 875 mg/125 mg)
Clindamicina	sí	no	cápsula 150, 300 mg	sí	sí	solución oral 75 mg/5 mL (1986) cápsula 150, 300 mg
Clofazimina	sí	no	cápsula 50 mg	sí	no	cápsula 50 mg
Cloxacilina	sí	sí	suspensión oral 125 mg/5 mL (1965) cápsula 500 mg	sí	no	cápsula 125, 250, 500 mg
Ciclizina	sí	no	comprimido 50 mg	no	no	-
Ciclofosfamida	sí	no	gragea 50 mg	sí	no	cápsula 25, 50 mg comprimido 25, 50 mg
Cicloserine	sí	no	cápsula 250 mg	sí	no	cápsula 250 mg
Ciclosporina A	sí	sí	solución oral 100 mg/mL (1983) cápsula 25 - 100 mg	sí	sí	solución oral 100 mg/mL (1983) cápsula 25 - 100 mg
Dapsona	sí	no	comprimido 50, 100 mg	sí	no	comprimido 25, 100 mg

Fármaco	EMA			FDA		
	Disponibilidad oral	Apr- edad	Formulación	Disponibilidad oral	Apr- edad	Formulación
Darunavir	sí	sí	suspensión oral 100 mg/mL (2007) <i>comprimido 75 - 800 mg</i>	sí	sí	suspensión oral 100 mg/mL (2011) <i>comprimido 75 - 800 mg</i>
Dasatinib	sí	sí	polvo para suspensión oral 10 mg/mL (2006) <i>comprimido 20 - 140 mg</i>	sí	no	<i>comprimido 20 - 70 mg</i>
Delamanid	sí	no	<i>comprimido 50 mg</i>	no	no	-
Dexametasona	sí	sí	solución oral 10 mg/5 mL, 20 mg/5 mL (2013) <i>comprimido 1, 4, 8 mg</i>	sí	sí	solución oral 1 mg/mL, 0.5 mg/5 mL (1983) <i>comprimido 0.5 - 6 mg</i>
Diazepam	sí	sí	solución oral 2 mg/mL (1965) <i>comprimido 2 - 25 mg</i>	sí	sí	solución oral 1 mg/mL, 5 mg/mL (1987) <i>comprimido 2, 5, 10 mg</i>
Dietilcarbamazina	sí	no	<i>comprimido 100 mg</i>	no	no	-
Digoxina	sí	sí	solución oral 0.05 mg/mL (1960) <i>comprimido 0.25 mg</i>	sí	sí	elixir oral 0.05 mg/mL (2004) <i>comprimido 0.0625 - 0.25 mg</i>
<i>Diloxamida</i>	no	no	-	no	no	-
Docusato sódico	sí	no	<i>cápsula 100 mg</i>	no	no	-
Dolutegravir	sí	no	<i>comprimido 10 - 50 mg</i>	no	no	<i>comprimido 10 - 50 mg</i>
Doxiciclina	sí	sí	suspensión oral 50 mg/5 mL (1968) <i>comprimido 100 mg</i> <i>cápsula 100, 200 mg</i>	sí	sí	suspensión oral 25 mg/5 mL (antes de 1982) <i>comprimido 50 - 150 mg,</i> <i>cápsula 50 - 100 mg</i>
Efavirenz	sí	no	<i>comprimido 600 mg</i> <i>cápsula 50 - 200 mg</i>	sí	no	<i>comprimido 600 mg</i> <i>cápsula 50 - 200 mg</i>
Enalaprililo	sí	no	<i>comprimido 2.5 - 20 mg</i>	sí	sí	solución oral 1 mg/mL (2013) <i>comprimido 2.5 - 20 mg</i>
Entecavir	sí	sí	solución oral 0.05 mg/mL (2006) <i>comprimido 0.5, 1 mg</i>	sí	sí	solución oral 0.05 mg/mL (2005) <i>comprimido 0.5, 1 mg</i>
Espironolactona	sí	no	<i>comprimido 25, 50, 100 mg</i>	sí	no	<i>comprimido 25, 50, 100 mg</i>
Estavudina	no	no	-	sí	sí	solución oral 1 mg/mL (1996) <i>cápsula 15 - 40 mg</i>
Etambutol	sí	no	<i>gragea 400 mg</i>	sí	no	<i>comprimido 100, 400 mg</i>
Etionamida	no	no	-	sí	no	<i>comprimido 250 mg</i>
Etosuximida	sí	sí	jarabe 250 mg/5 mL (2007) <i>cápsula 250 mg</i>	sí	sí	jarabe 250 mg/5 mL (2003) <i>cápsula 250 mg</i>
Etopósido	sí	no	<i>cápsula 50 mg</i>	sí	no	<i>cápsula 50 mg</i>
Fenitoína	sí	sí	suspensión oral 125 mg/5 mL (1992) <i>comprimido 100 mg</i>	sí	sí	suspensión oral 125 mg/5 mL (antes de 1982) <i>comprimido masticable 50 mg</i>

Fármaco	EMA			FDA		
	Disponibilidad oral	Apr edad	Formulación	Disponibilidad oral	Apr edad	Formulación
Fenobarbital	sí	no	comprimido 15 - 100 mg	no	no	-
Fenoximetilpenicilina	sí	sí	solución oral 250 mg/5 mL, 125 mg/5 mL (2012) polvo para solución oral 250 mg (1987) cápsula 400 mg	sí	sí	solución oral 250 mg/5 mL, 125 mg/5 mL (antes de 1982) comprimido 250, 500 mg
Fexinidazol	no	no	-	no	no	-
Fitomenadiona	sí	sí	solución oral 2 mg/0.2 mL, 10 mg/1 mL (ampolla bebible) (1957)	sí	sí	solución oral 10 mg/1 mL (ampolla bebible) (1983)
Fluconazol	sí	sí	suspensión oral 200 mg/5 mL y 40 mg/5 mL, 2 mg/mL (1991) cápsula 50 - 200 mg	sí	sí	suspensión oral 200 mg/5 mL, 50 mg/5 mL (1993) comprimido 50 - 200 mg
Flucitosina	no	no	-	sí	no	cápsula 250, 500 mg
Fludrocortisona	sí	no	comprimido 0.1 mg	sí	no	comprimido 0.1 mg
Fluoxetina	sí	sí	solución oral 20 mg/5 mL (2002) comprimido 20 mg cápsula 20, 60 mg	sí	sí	solución oral 20 mg/5 mL (1991) comprimido 10 - 60 mg cápsula 10 - 40 mg
Fólico, ácido	sí	sí	solución oral 2.5 mg/mL (2010) comprimido 0.4, 5 mg	sí	no	comprimido 1 mg
Furosemida	sí	sí	solución oral 20 mg/5 mL y 40 mg/5 mL (1998) comprimido 20, 40 mg	sí	sí	solución oral 10 mg/mL, 40 mg/5 mL (1987) comprimido 20 - 80 mg
Griseofulvina	sí	no	comprimido 125, 250, 500 mg	sí	sí	suspensión oral 125 mg/5 mL (2005) comprimido 250, 500 mg
Haloperidol	sí	sí	solución oral 2 mg/mL, 1 mg/mL (1994) comprimido 10 mg	sí	sí	solución oral 2 mg/mL (1993) comprimido 0.5 - 10 mg
Hidroclorotiazida	sí	no	comprimido 25, 50 mg	sí	no	comprimido 12.5 - 50 mg cápsula 12.5 mg
Hidrocortisona	sí	sí	gránulos orales (multipartícula) 0.5, 1, 2, 5 mg (2018) comprimido 5 - 20 mg	sí	no	comprimido 2.5 - 20 mg
Hidroxycarbamida	sí	no	cápsula 200 - 500 mg	sí	no	cápsula 100 - 1000 mg
Hidroxicloroquina	sí	no	comprimido 200 mg	sí	no	comprimido 200 mg
Ibuprofeno	sí	sí	suspensión oral 20 mg/mL, 40 mg/mL (2004) polvo para suspensión oral 200 - 600 mg (2000) comprimido 200 - 600 mg	sí	sí	suspensión oral 100 mg/5 mL (1995) comprimido masticable 50, 100 mg (1998) comprimido 400-800 mg

Fármaco	EMA			FDA		
	Disponibilidad oral	Apr- edad	Formulación	Disponibilidad oral	Apr- edad	Formulación
Imatinib	sí	no	comprimido 50, 100, 400 mg cápsula 100, 400 mg	sí	no	comprimido 100, 400 mg
Isoniazida	sí	no	comprimido 50, 100 mg	sí	sí	jarabe 50 mg/5 mL (1983) comprimido 100, 3000 mg
Itraconazol	sí	sí	solución oral 10 mg/mL (1996) cápsula 100 mg	sí	sí	solución oral 10 mg/mL (1997) cápsula 100 mg
Ivermectina	sí	no	comprimido 3 mg	sí	no	comprimido 3 mg
Lactulosa	sí	sí	solución oral 10 g/15 mL (1992)	sí	sí	solución oral 10g/15 mL (1992)
Lamivudina	sí	sí	solución oral 5 mg/mL y 10 mg/mL (1996) comprimido 150, 300 mg	sí	sí	solución oral 5 mg/mL y 10 mg/mL (1995) comprimido 150, 300mg g
Lamotrigina	sí	sí	comprimido masticable 2, 5, 25 mg (1994) comprimido 200 mg	sí	sí	comprimido masticable 2, 5, 25 mg (1998) comprimido 200 mg
Levamisol	sí	no	comprimido 50 mg	no	no	-
Levofloxacin	sí	no	comprimido 250, 500 mg	sí	sí	solución oral 250 mg/10 mL (2011) comprimido 250, 500 mg
Levotiroxina	sí	sí	solución oral 25 mcg/5 mL (2012) comprimido 25-200 mcg	sí	no	cápsula 13 - 200 mcg
Linezolid	sí	sí	solución oral 100 mg/5 mL (2001) comprimido 600 mg	sí	sí	solución oral 100 mg/5 mL (2000) comprimido 600 mg
Lopinavir	sí	sí	solución oral 80 mg/5 mL (2001) comprimido 100, 200 mg	sí	sí	solución oral 80 mg/5 mL (2000) comprimido 100, 200 mg
Loratadina	sí	sí	jarabe 1 mg/mL (2001) comprimido 10 mg	no	no	-
Mebendazol	sí	sí	suspensión oral 20 mg/mL (1976) comprimido 100 mg	sí	no	comprimido 100 mg
Mefloquina	sí	no	comprimido 250 mg	sí	no	comprimido 250 mg
Mercaptopurina	sí	sí	suspensión oral 20 mg/mL (2012) comprimido 50 mg	sí	sí	suspensión oral 50 mg/mL (2014) comprimido 50 mg
Mesna	sí	no	comprimido 200, 400 mg	sí	no	comprimido 400 mg
Metformina	sí	sí	solución oral 500 mg/5 mL (2013) polvo para suspensión oral 850 mg (2013) comprimido 500 - 1000 mg	sí	sí	solución oral 500 mg/5 mL (2003) comprimido 500 - 1000 mg
Metadona	sí	sí	solución oral 1 mg/mL, 5 mg/mL (2002) concentrado oral 20 mg/mL (1996) comprimido 5 - 40mg	sí	sí	solución oral 5 mg/5 mL, 10 mg/5 mL (1982) concentrado oral 20 mg/mL (1994) comprimido 5 - 40 mg

Fármaco	EMA			FDA		
	Disponibilidad oral	Apr- edad	Formulación	Disponibilidad oral	Apr- edad	Formulación
Metotrexato	sí	sí	<u>solución oral 2 mg/mL</u> (2017) comprimido 2,5 - 10 mg	sí	no	comprimido 2,5 - 15 mg
Metilprednisolona	sí	no	comprimido 2 - 40 mg	sí	no	comprimido 2 - 32 mg
Metoclopramida	sí	sí	solución oral 1 mg/mL (1964) comprimido 5, 10 mg	sí	sí	solución oral 1 mg/mL (1993) comprimido 5, 10 mg
Metronidazol	sí	sí	suspensión oral 125 mg/5 mL, 200 mg/5 mL (1969) comprimido 20 - 500 mg	sí	no	comprimido 250, 500, 750 mg cápsula 375 mg
Midazolam	sí	sí	<u>solución oromucosa en jeringa 5 mg/mL</u> (2012)	sí	sí	jarabe 2 mg/mL (2002)
Miltefosina	no	no	-	sí	no	cápsula 50 mg
Morfina	sí	sí	solución oral (dosis múltiples) (2003) comprimido (dosis múltiples) comprimido liberación retardada 5 - 200 mg	sí	sí	solución oral (dosis múltiples) (2008) comprimido (dosis múltiples) comprimido liberación retardada 15 - 200 mg
Moxifloxacino	sí	no	comprimido 400 mg	sí	no	comprimido 400 mg
Neostigmina	sí	no	comprimido 15 mg	no	no	-
Nevirapina	sí	sí	suspensión oral 50 mg/5 mL (2000) comprimido 200 mg	sí	sí	suspensión oral 50 mg/5 mL (1998) comprimido 200 mg
Niclosamida	sí	no	comprimido masticable 500 mg	no	no	-
<i>Nifurtimox</i>	no	no	-	no	no	-
Nilotinib	sí	no	cápsula 50, 150, 200 mg	sí	no	cápsula 50, 150, 200 mg
Nitrofurantoína	sí	sí	suspensión oral 25 mg/5 mL (1960) comprimido 50 - 150 mg cápsula 50 - 100 mg	sí	sí	suspensión oral 25 mg/5 mL (antes de 1982) comprimido 50 - 150 mg cápsula 25 - 100 mg
Nistatina	sí	sí	suspensión oral 100.000 UI/mL (1957)	sí	sí	suspensión oral 100.000 UI/mL (1983) comprimido 500.000 UI
Omeprazol	sí	no	cápsula 10, 20, 40 mg	sí	sí	polvo para suspensión oral 2,5, 10 mg (2008) cápsula 10, 20, 40 mg
Ondansetrón	sí	sí	solución oral 4 mg/5 mL (2014) jarabe 4 mg/5 mL (2011) <u>película oral 4, 8 mg</u> (2010) comprimido 4, 8 mg	sí	sí	solución oral 4 mg/5 mL (1997) <u>película oral 4, 8 mg</u> (1999) comprimido 4 - 24 mg
Oseltamivir	sí	sí	suspensión oral 6 mg/mL (2012) cápsula 30 - 75 mg	sí	sí	suspensión oral 6 mg/mL (2011) cápsula 30 - 75 mg
Oxamniquina	no	no	-	sí	no	cápsula 250 mg
<i>P</i> -aminosalicílico ácido	no	no	-	sí	sí	polvo para suspensión oral 4 g (1982) comprimido 500, 1000 mg



Fármaco	EMA			FDA		
	Disponibilidad oral	Apr edad	Formulación	Disponibilidad oral	Apr edad	Formulación
Paracetamol	sí	sí	solución oral 100 mg/mL (1971) <i>comprimido 325 - 1000 mg</i>	sí	sí	<i>comprimido 250, 650 mg</i>
Pirantel	sí	sí	suspensión oral 250 mg/5 mL (1972) <i>comprimido masticable 250 mg</i>	no	no	-
Pirazinamida	sí	no	<i>comprimido 250, 500 mg</i>	sí	no	<i>comprimido 500 mg</i>
Piridostigmina	sí	sí	jarabe 12 mg/mL (1982) <i>comprimido 60 mg</i>	sí	sí	jarabe 60 mg/5 mL (antes de 1982) <i>comprimido 60 mg</i>
Piridoxina	sí	sí	solución oral 30,7 mg/mL (1969) <i>comprimido 50, 300 mg</i>	no	no	-
Pirimetamina	sí	no	<i>comprimido 25 mg</i>	sí	no	<i>comprimido 25 mg</i>
<i>Pironaridina</i>	no	no	-	no	no	-
Potasio yoduro	sí	no	<i>comprimido 100 - 300 µg</i>	no	no	-
Praziquantel	no	no	-	sí	no	<i>comprimido 600 mg</i>
Prednisolona	sí	sí	suspensión oral 10 mg/mL, 13.33mg/mL (1969) <i>comprimido 5 - 15 mg</i>	sí	sí	solución oral 5 - 20 mg/5 mL (1986) <i>comprimido 10 - 30 mg</i>
Primaquina	no	no	-	sí	no	<i>comprimido 15 mg</i>
Proguanil	sí	no	<i>comprimido 100 mg (en asociación con atovacuona)</i>	sí	no	<i>comprimido 100 mg (en asociación con atovacuona)</i>
Propranolol	sí	sí	solución oral 10 mg/5 mL, 40 mg/5 mL (2000) <u>solución oral 3,75 mg/mL (2014)</u> <i>comprimido 10 - 80 mg</i>	sí	sí	solución oral 20 mg/5 mL, 40 mg/5 mL (1987) <u>solución oral 4 mg/mL (2014)</u> <i>comprimido 10 - 80 mg</i>
Propiltiouracilo	sí	no	<i>comprimido 50 mg</i>	sí	no	<i>comprimido 50 mg</i>
Quinina	sí	no	<i>comprimido 200 mg</i>	sí	no	<i>cápsula 324 mg</i>
Raltegravir	sí	sí	polvo para suspensión oral 100 mg (2007) <u>comprimido masticable 25, 100 mg (2013)</u> <i>comprimido 400, 600 mg</i>	sí	sí	polvo para suspensión oral 100 mg (2013) <u>comprimido masticable 25, 100 mg (2011)</u> <i>comprimido 400, 600 mg</i>
Ranitidina	sí	sí	solución oral 150mg/10mL (2007) <i>comprimido 150, 300 mg</i>	sí	sí	jarabe 15 mg/mL (2007) <i>comprimido 150, 300 mg</i> <i>cápsula 150, 300 mg</i>
<i>Retinol</i>	no ( <i>disponible en asociación</i> )	no	-	no	no	-
Ribavirina	sí	sí	solución oral 40 mg/mL (2005) <i>cápsula 200 mg</i>	sí	sí	solución oral 40 mg/mL (2003) <i>comprimido 200-600 mg</i> <i>cápsula 200 mg</i>
<i>Riboflavina</i>	no ( <i>disponible en asociación</i> )	no	-	no ( <i>disponible en asociación</i> )	no	-

Fármaco	EMA			FDA		
	Disponibilidad oral	Apr- edad	Formulación	Disponibilidad oral	Apr- edad	Formulación
Rifampicina	sí	sí	suspensión oral 100 mg/mL (1968) jarabe 100 mg/5 mL, cápsula 300 mg	sí	no	cápsula 150, 300 mg
Rifapentina	no	no	-	sí	no	comprimido 150 mg
Ritonavir	sí	sí	solución oral 100 mg/mL (1996) comprimido 100 mg	sí	sí	solución oral 100 mg/mL (1996) comprimido 100 mg
Succímero	no	no	-	sí	no	cápsula 100 mg
Sulfadiazina	sí	no	comprimido 500 mg	sí	no	comprimido 500 mg
Sulfametoxazol	sí	sí	suspensión oral 40 mg/mL (1968) comprimido 100 mg	sí	sí	suspensión oral 200 mg/5 mL (1983) comprimido 400, 800 mg
Tiamina	sí	no	comprimido 50, 100, 300 mg	no	no	-
Tioguanina	sí	no	comprimido 40 mg	sí	no	comprimido 40 mg
Triclabendazol	no	no	-	no	no	-
Trimetoprim	sí	sí	suspensión oral 8 mg/mL (1974) comprimido 20 mg	sí	sí	solución oral 40 mg/5 mL (2000) comprimido 80, 160 mg
Valganciclovir	sí	sí	solución oral 50 mg/mL (2008) comprimido 450 mg	sí	sí	solución oral 50 mg/mL (2009) comprimido 450 mg
Valproico, ácido	sí	sí	gránulos de liberación prolongada 500 mg (2006) solución oral 200 mg/mL (1970) comprimido 500 mg	sí	sí	jarabe 250 mg/5 mL (antes de 1982) cápsula 250 mg
Voriconazol	sí	sí	suspensión oral 200 mg/5 mL (2004) comprimido 50, 200 mg	sí	sí	suspensión oral 200 mg/5 mL (2003) comprimido 50, 200 mg
Warfarina	sí	sí	suspensión oral 1 mg/mL (2010) comprimido 1 - 10 mg	sí	no	comprimido 1 - 10 mg
Zidovudina	sí	sí	solución oral 50 mg/5 mL (1991) cápsula 100, 250, 300 mg	sí	sí	jarabe 50 mg/5 mL (1989) comprimido 300 mg, cápsula 100 mg
Zinc sulfato	sí	no	comprimido efervescente 45 mg cápsula 25 mg	no	no	-

La Imagen 11 muestra la evaluación en cuanto a disponibilidad de autorizaciones de formas orales en la EMA y la FDA. Aunque pueda considerarse un porcentaje de disponibilidad elevado (84,6% en la EMA y 79,9% en la FDA), no hay que obviar que estos datos son los referentes a formas farmacéuticas orales en general, no a medicamentos apropiados para la edad.

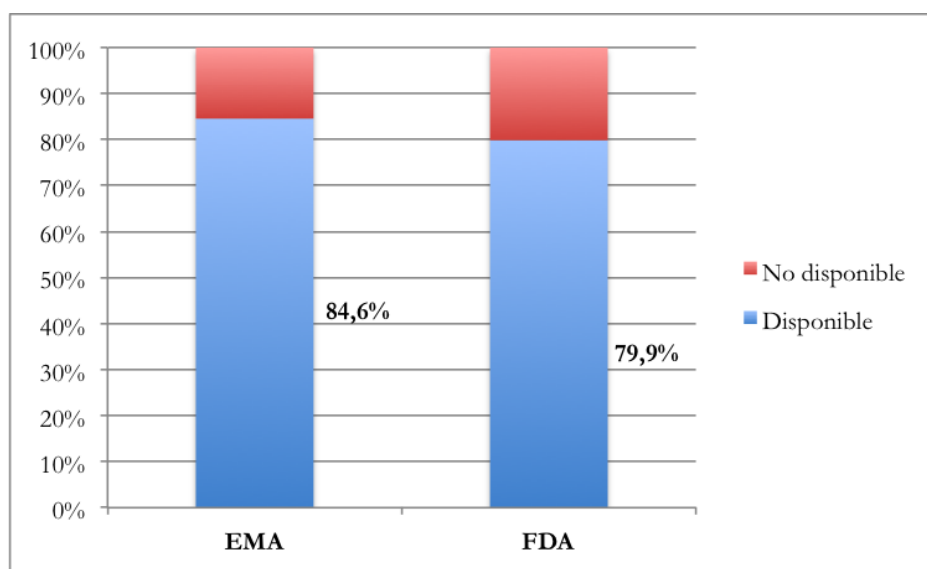


Imagen 11. Porcentaje de formas farmacéuticas orales en la EMLc (2019) que figuran como autorizadas por la EMA y la FDA.

Una de las limitaciones que se identificaron del estudio fue las diferencias en los recursos consultados para recopilar la información de la EMA (CIMA, eMC y Vademécum Internacional), ya que la presencia de un fármaco en uno de los catálogos no representa en realidad a todos los Estados que forman parte de la EMA.

La Imagen 12 muestra los porcentajes de adecuación de las formas orales de medicamentos con autorizaciones tanto en la EMA como en la FDA que, como se ha comentado anteriormente, resultan ser en su mayoría soluciones y suspensiones orales.

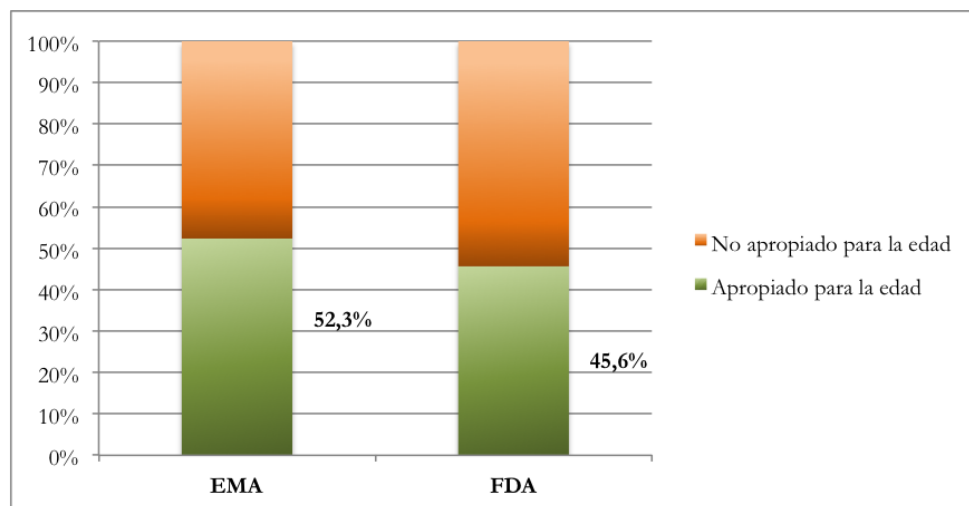


Imagen 12. Porcentaje de formas farmacéuticas orales en la EMLc (2019) que constan como formas apropiadas para pediatría en la EMA y la FDA.

En la Tabla 10 aparecen destacadas las formas farmacéuticas innovadoras, véanse los ejemplos de comprimidos masticables de ibuprofeno o lamotrigina, películas orales de ondansetrón o gránulos de liberación prolongada de ácido valproico. Además, aparecen señaladas formas farmacéuticas apropiadas correspondientes a medicamentos desarrollados posteriormente a la primera comercialización, indicados en patologías específicas y con el fin de cumplir con los requerimientos pediátricos; por ejemplo, metotrexato 2 mg/mL solución oral con indicación en leucemia linfoblástica aguda y artritis idiopática juvenil; o, propranolol 4 mg/mL solución oral, indicado en el hemangioma infantil.

A pesar de la gran accesibilidad a formas orales de los fármacos analizados, se puede identificar la gran necesidad de disponer de formas farmacéuticas apropiadas para el niño (52,3% en la EMA y 45,6% en la FDA) (Imagen 12). Las subpoblaciones pediátricas necesitan una máxima flexibilidad de dosificación, palatabilidad y seguridad[136]. Las agencias reguladoras son conscientes de ello y de la necesidad de utilizar fórmulas magistrales a partir de los principios activos o incluso de la manipulación de medicamentos para adultos, como se reconoció en el documento de reflexión de la EMA “*Formulations of choice for the paediatric population*” [72]. Los excipientes que se añaden en la elaboración de fórmulas magistrales pueden condicionar el comportamiento del fármaco en los procesos de liberación, tránsito intestinal o absorción de fármacos de baja solubilidad y/o baja permeabilidad. Por tanto, la selección de excipientes con perfiles de seguridad adecuados y relacionados con la edad, es un proceso especialmente crítico en el desarrollo de

medicamentos y fórmulas magistrales destinados a recién nacidos y niños más pequeños[84].

Otra limitación identificada fue el diseño de la EMLc, ya que los fármacos incluidos en ella están destinados a patologías de todo el mundo. Analizando la EMLc, el 21,7% de los fármacos incluidos en ella están indicados en el tratamiento de enfermedades desatendidas que, aunque en muchos casos sí se dispone de una formulación oral, en muy pocos se dispone de una formulación apropiada para niños (19,4% en la EMA y 9,7% en la FDA). Así, fexinidazol, benznidazol o nifurtimox (Tabla 10) no están disponibles en la EMA ni en la FDA debido a la baja o nula prevalencia en esas regiones de las patologías en las que están indicados, siendo este uno de los factores que determinan el registro de un medicamento en una agencia reguladora.

En relación al análisis de la distribución por grupos terapéuticos (Imagen 13), los grupos con mayor número de fármacos fueron el grupo J (*Antiinfecciosos para uso sistémico*) y el grupo P (*Antiparasitarios*), ambos sumando más del 50%.

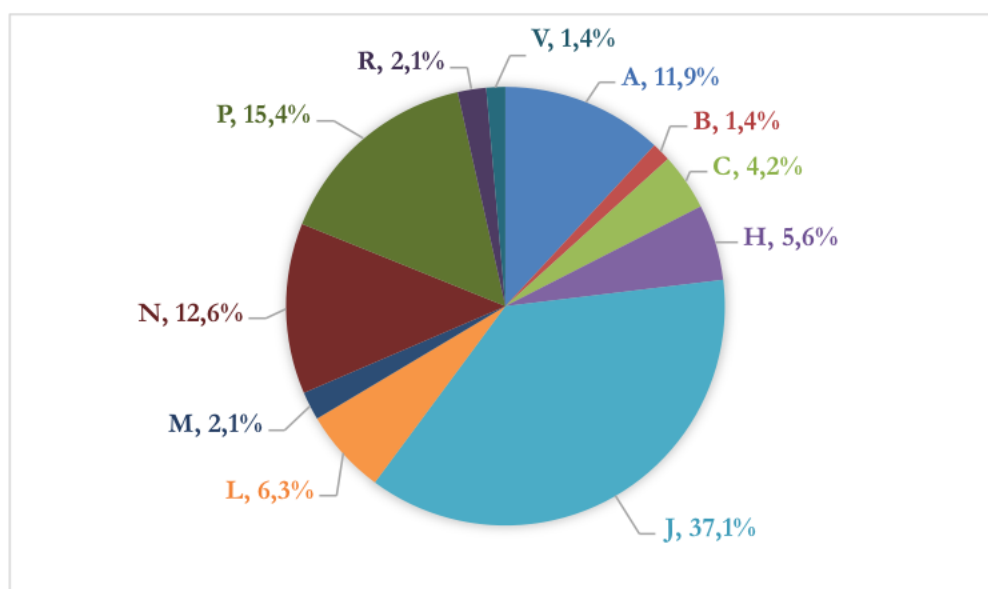


Imagen 13. Porcentaje de fármacos orales de la EMLc (2019) por grupo terapéutico ATC.

La Imagen 14 muestra el porcentaje de disponibilidad de formas farmacéuticas apropiadas por grupo terapéutico y agencia reguladora. Cabe destacar la extremadamente baja disponibilidad de medicamentos antiparasitarios apropiados para pediatría, siendo uno de los grupos mayoritarios (Imagen 13). La FDA no cuenta con ningún medicamento apropiado de fármacos de los grupos B (*Sangre y Órganos hematopoyéticos*), P (*Antiparasitarios*) y R (*Sistema respiratorio*). Por el contrario, los fármacos del grupo N (*Sistema nervioso*) muestran el mayor porcentaje en ambas agencias reguladoras, seguidos por los de los grupos J y el M (*Sistema musculoesquelético*).

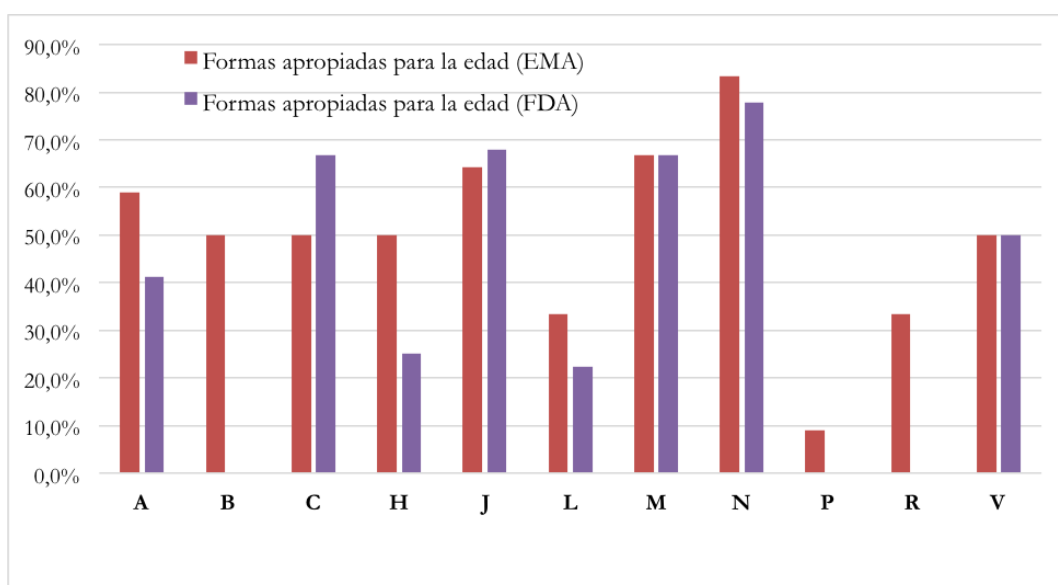


Imagen 14. Comparación de la disponibilidad de formas farmacéuticas orales apropiadas para pediatría por grupo terapéutico ATC.

## Módulo 2. Diseño de un Sistema de Clasificación Biofarmacéutica Pediátrico

2. Clasificar según un Sistema de Clasificación Biofarmacéutica pediátrico provisional seis fármacos utilizados en el tratamiento de enfermedades desatendidas, debido a su importancia terapéutica en países en vías de desarrollo.

Con el fin de desarrollar este objetivo, se seleccionaron seis fármacos utilizados en el tratamiento de enfermedades tropicales desatendidas (NTD, por sus siglas en inglés): albendazol, benznidazol, ivermectina, nifurtimox, praziquantel y proguanil.

### Clasificación de la solubilidad

La absorción intestinal de fármacos depende directamente de la disolución del compuesto y de su paso transmembrana; por tanto, la solubilidad de un principio activo en los fluidos fisiológicos es esencial para ser absorbido, teniendo en cuenta que tan solo la fracción disuelta será aquella que se absorba. Unas de las limitaciones del diseño del pBCS provisional fue la disponibilidad de datos de solubilidad experimental.

La clasificación de solubilidad de los fármacos seleccionados fue valorada con  $D_o$ . Para la estimación de  $D_o$  fue necesario definir los parámetros comunes a todos los fármacos (Tabla 11) y los valores de solubilidad para cada fármaco (Tabla 12). Los fármacos con  $D_o$  menores o iguales a 1 fueron clasificados como altamente solubles, y viceversa (Tabla 13).

	Neonatos (0,5 meses)	Lactantes (12,5 meses)	Niños (7 años)
<b>Peso percentil 50 (kg) [124,125]</b>	3,7	9,8	23,0
<b>Talla percentil 50 (cm) [124,125]</b>	52,5	77,0	122,0
<b>BSA (m<sup>2</sup>)</b>	0,23	0,46	0,88
<b>V<sub>0p</sub> normalizado (mL)</b>	33,57	66,16	127,58

Tabla 11. Parámetros comunes para obtener la clasificación pBCS

La disolución depende de las características fisicoquímicas de la molécula y de las fisiológicas del ambiente en el que va a disolverse. Así, cambios relacionados con la edad y el crecimiento, particularmente en el pH, pueden conllevar cambios en la solubilidad del fármaco, su disolución y la absorción [10,14,137]. Albendazol, benznidazol y nifurtimox son fármacos que ven afectada su solubilidad por cambios en el rango de pH ácido (pH 1-6), por lo que su absorción estará influenciada por los cambios en el pH gastrointestinal durante las primeras etapas de vida.

Para la clasificación de solubilidad se seleccionaron los datos de solubilidad más conservadores (Tabla 12). Respecto a los valores de solubilidad estimada por  $\log S$ [129], solo los referentes a albendazol y praziquantel son acordes con los valores publicados en la literatura, por lo que el resto no se consideraron fiables.

Valores de solubilidad (mg/mL)		Solubilidad estimada por $\log S$ en la condición más desfavorable del rango de pH fisiológico (mg/mL) [129]	Solubilidad asignada para el pBCS provisional (mg/mL)
Albendazol	pi en agua[127]		
	pi en agua[128] 0,01 (en agua) [138]	0,011 ( <i>logS a pH 6</i> )	<b>0,01</b>
Benznidazol	pi en agua[127] 0,4 [96]		
	0,04 (en tampón a pH 7,4) [139]		
	0,237 (en agua at 25°C) [140]	1,404 ( <i>logS a pH 3,2</i> )	<b>0,01</b>
	0,236 (en fluido gástrico simulado a pH 1,2) [140] 0,244 (en fluido gástrico simulado a pH 6,8) [140]		
Ivermectina	0,004 (en agua) [96,128]		
	0,0007 (en fluido gástrico simulado a pH 6,5) [141]	158.341.953 ( <i>logS en el rango de pH 1-6</i> )	<b>0,004</b>
	0,12 (en fluido gástrico simulado en ayunas a pH 6,5) [141]		
Nifurtimox	pi en agua[127]		
	s en agua[128]	0,158 ( <i>logS a pH 3</i> )	<b>0,01</b>
Praziquantel	vss en agua[127]		
	0,4 (en agua) [96,128]	0,008 ( <i>logS en el rango de pH 1-6</i> )	<b>0,1</b>
	0,215 (en agua at 37°C) [142]		
Proguanil	ss en agua[127]	253,73 ( <i>logS en el rango de pH 1-6</i> )	<b>1</b>
	0,156 (en agua) [143]		

Tabla 12. Valores de solubilidad de los fármacos seleccionados. Los fármacos cuya solubilidad no varía en el rango de pH fisiológico aparecen en cursiva. \*Valores que deben tenerse en cuenta con precaución ya que difieren mucho respecto a los valores experimentales. pi, prácticamente insoluble; vss, muy poco soluble; ss, poco soluble; s, soluble. La disolución depende de las características fisicoquímicas de la molécula y de las fisiológicas del ambiente en el que va a disolverse. Los cambios relacionados con la edad y el crecimiento.



		Neonatos (0,5 meses)			Lactantes (12,5 meses)			Niños (7 años)		
		Fr-R	BSA-R	Bibl	Fr-R	BSA-R	Bibl	Cr-R	BSA-R	Bibl
<i>Albendazol</i>	<i>M<sub>op</sub></i>	1,33	53,71	-	33,33	105,86	-	135,22	204,13	400,00
	<i>D<sub>op</sub></i>	3,97	160,00	-	50,38	160,00	-	105,98	160,00	313,53
	Permeabilidad	Fármaco de Alta permeabilidad								
	<i>pBCS</i>	2	2	-	2	2	-	2	2	2
	<i>aBCS</i>	2								
<i>Clase BCS 2: La absorción está limitada por la solubilidad y la disolución. El desarrollo pancreático y biliar con la edad mejorará la absorción, la formulación en un vehículo lipídico digerible mejorará la absorción oral.</i>										
<b><i>Benznidazol</i></b>	<i>M<sub>op</sub></i>	0,33	13,43	18,50	8,33	26,46	49,00	33,80	51,03	115,00
	<i>D<sub>op</sub></i>	0,99	40,00	55,11	12,60	40,00	74,06	26,50	40,00	90,14
	Permeabilidad	Fármaco de Baja permeabilidad								
	<i>pBCS</i>	3	4	4	4	4	4	4	4	4
	<i>aBCS</i>	4								
<i>Clase BCS 3-4 dependiendo de la dosis, Baja permeabilidad y baja solubilidad en dosis altas. Una dosificación más frecuente del fármaco solubilizado mejorará la absorción.</i>										
<b><i>Ivermectina</i></b>	<i>M<sub>op</sub></i>	0,05	1,88	-	1,16	3,71	-	4,73	7,14	4,6
	<i>D<sub>op</sub></i>	0,34	14,00	-	4,41	14,00	-	9,27	14,00	9,01
	Permeabilidad	Fármaco de Alta permeabilidad								
	<i>pBCS</i>	1	2	-	2	2	-	2	2	2
	<i>aBCS</i>	2								
<i>Clase BCS 2 (1 a las dosis más bajas). Puede ser de clase 4 debido al alto peso molecular. El vehículo de solubilización lipídica digerible mejoraría la absorción.</i>										
<i>Nifurtimox</i>	<i>M<sub>op</sub></i>	0,83	33,57	18,50	20,83	66,16	49,00	84,51	127,58	115,00
	<i>D<sub>op</sub></i>	2,48	100,00	55,11	31,49	100,00	74,06	66,24	100,00	90,14
	Permeabilidad	Fármaco de Baja permeabilidad								
	<i>pBCS</i>	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	<i>aBCS</i>	4								
<i>Clase BCS 4</i>										
<i>Praziquantel</i>	<i>M<sub>op</sub></i>	5,83	234,97	-	145,83	463,13	-	591,57	893,07	575,00
	<i>D<sub>op</sub></i>	1,73	70,00	-	22,04	70,00	-	46,37	70,00	45,07
	Permeabilidad	Fármaco de Alta permeabilidad								
	<i>pBCS</i>	2	2	-	2	2	-	2	2	2
	<i>aBCS</i>	2								
<i>Clase BCS 2. Absorción limitada por la solubilidad y la disolución, vehículos lipídicos digeribles ayudan a la absorción.</i>										
<b><i>Proguanil</i></b>	<i>M<sub>op</sub></i>	1,33	53,71	25,00	33,33	105,86	50,00	135,22	204,13	100,00
	<i>D<sub>op</sub></i>	0,04	1,60	0,74	0,50	1,60	0,76	1,06	1,60	0,78
	Permeabilidad	Fármaco de Alta permeabilidad								
	<i>pBCS</i>	1	2	1	1	2	1	2	2	1
	<i>aBCS</i>	2								
<i>Clase BCS 2-1: de alta a baja dosis. Absorción de altas dosis ayudada por un vehículo lipídico.</i>										

Tabla 13. Clasificación provisional pBCS de los seis fármacos seleccionados con recomendaciones de formulación. <sup>1</sup>Los fármacos sin cambios entre pBCS y BCS aparecen en cursiva. <sup>2</sup>Los fármacos en negrita cursiva son aquellos que tienen alguna variación en el pBCS respecto al BCS adulto. <sup>3</sup>Los fármacos en negrita indican cambios en el pBCS en todas las subpoblaciones. <sup>4</sup>Fr-R, dosificación por la ecuación de Fried; BSA-R, dosificación por la ecuación del BSA; Bibl, dosificación con dosis bibliográfica; aBCS, BCS adulto.

En cuanto a los  $V_{0\text{ ped}}$ , fueron calculados para cada subpoblación, siendo esta una de las limitaciones identificadas. La definición de  $V_{0\text{ ped}}$  no se encuentra consensuada actualmente como se ha explicado en la página 83, y en la bibliografía existen varios métodos para calcularlo. En este caso, se optó por la extrapolación según el BSA promedio del rango de edad, en función de los 250 mL de agua que se utilizan en estudios en adultos (Ecuación 11). Este método no es el más conservador, pues se obtienen volúmenes algo mayores que con otros métodos (desde 13,2 mL en neonatos hasta 56,6 mL en niños de 3 años de edad [110]). En este estudio, estas diferencias solo afectarían a la clase de solubilidad de proguanil en neonatos y lactantes mediante dosificación por dosis bibliográfica, los cuales se clasificarían en Clases de baja solubilidad con el método basado en la relación entre el volumen gástrico pediátrico y el adulto, y su correlación con los 250 mL que se utilizan en adultos (Ecuación 10).

Otra limitación identificada fue la falta de dosis bibliográficas, principalmente en neonatos y lactantes, siendo ésta el *gold estándar*. Por ejemplo, no se dispone de dosis bibliográficas para estos grupos de edad de albendazol, ivermectina y praziquantel (Tabla 13), siendo la obtención de  $M_{0\text{ ped}}$  vía ecuaciones empíricas la única opción para proceder a la clasificación en pBCS. Se identificaron grandes diferencias entre las dosis calculadas mediante ecuaciones empíricas y las dosis bibliográficas basadas en la experiencia clínica; en consecuencia, cuando no se dispone de dosis bibliográfica es posible infra o sobredosificar. En el caso de benznidazol en lactantes y niños, la dosis calculada mediante la ecuación de Fried y la de Clark fue mucho menor que la calculada mediante la ecuación basada en el BSA, la cual resultó ser aproximadamente la mitad que la dosis bibliográfica. En el caso de nifurtimox, las  $M_{0\text{ ped}}$  calculadas con las ecuaciones de Fried y Clark fueron mucho menores a las bibliográficas y las  $M_{0\text{ ped}}$  calculadas para proguanil a través de la ecuación basada en el BSA fueron el doble que las dosificaciones mediante dosis bibliográfica (Tabla 13). Los únicos ejemplos en los que las  $M_{0\text{ ped}}$  calculadas con la dosis bibliográfica y las calculadas con la Ecuación de Clark son similares fue en el caso de ivermectina y praziquantel en niños (2-12 años).

Las importantes diferencias entre las dosificaciones dentro del mismo rango de edad pueden condicionar la clasificación pBCS según la dosificación seleccionada. Por ejemplo, utilizar la dosificación con la ecuación de Fried para benznidazol, conduce a una clasificación pBCS de Clase 3, mientras que otras dosificaciones conducen a una Clase 4.

Estas variaciones pueden observarse también para ivermectina y proguanil. Además, destacar que los valores de  $D_o$  son muy cercanos a 1 en los casos de benznidazol para neonatos obtenido con la ecuación de Fried; y proguanil para niños dosificado con la ecuación de Clark.

### **Clasificación de la permeabilidad**

El objetivo fue clasificar seis fármacos en un pBCS provisional puesto que las permeabilidades absolutas en humanos no están disponibles para los rangos de edad estudiados, y las dosis y volúmenes utilizados son estimaciones. Debido a que la permeabilidad es un parámetro que puede verse modificado durante el crecimiento, y que los estudios de permeabilidad en niños es un área poco investigada, se utilizó la aproximación con el  $\log P$  de las moléculas para el diseño de la clasificación de permeabilidad, dado que la lipofilia es uno de los principales determinantes de la difusión pasiva. La clasificación se basó en la comparación con el metoprolol ( $\log P = 1,76$ ) dado que su fracción oral absorbida en adultos es del 85-90%. En caso de que la absorción del metoprolol sea similar en pacientes pediátricos, será un buen punto de corte para este tipo de estudios; de todas formas, el mejor fármaco comparador será aquel con fracciones orales absorbidas conocidas en cada subpoblación pediátrica.

### **Clasificación pBCS provisional**

La Tabla 13 resume la clasificación pBCS provisional desarrollada para los seis fármacos indicados en NTD en comparación con el BCS de adultos (aBCS).

Con respecto a la solubilidad basada en  $D_o$  pediátrico calculado, predominaron las clasificaciones en Clases de baja solubilidad (Clases 2 y 4). En cuanto a la permeabilidad, cuatro de los seis fármacos seleccionados fueron clasificados como altamente permeables (albendazol, ivermectina, praziquantel y proguanil). La Tabla 13 resume las diferentes clasificaciones y su comparación con el BCS adulto. Ninguno de los fármacos fue clasificado en la Clase 3 y solo proguanil fue clasificado en la Clase pBCS 1 en algunas

dosificaciones, principalmente mediante la ecuación de Fried y la dosificación con dosis bibliográficas.

Se identificó que benznidazol e ivermectina son fármacos que, dosificados mediante la ecuación de Fried, sufrían un cambio en la clasificación pBCS respecto a aBCS debido a que la  $M_{0_{ped}}$  calculada es muy pequeña comparada con las demás dosificaciones y, por este motivo, se produce un cambio en la clasificación de solubilidad. Albendazol, nifurtimox y praziquantel mantienen la Clase pBCS en sus diferentes dosificaciones en todos los rangos de edad, y respecto a aBCS.

Cabe destacar que proguanil es el único que presenta cambios en todas las subpoblaciones (Tabla 13); además, teniendo en cuenta que la dosificación con dosis bibliográficas es la más relevante, se puede observar que en los tres rangos de edad se produce un cambio favorable de Clase (de Clase 2 a 1) debido a una mejora en la solubilidad. Este cambio puede disminuir los riesgos en el desarrollo de formulaciones apropiadas para pediatría. Además, puede suponer una mayor facilidad para demostrar bioequivalencia entre distintas formulaciones; aunque, a su vez, puede provocar una mayor exposición al fármaco por obtenerse una mayor fracción oral absorbida.

Los fármacos estudiados resultaron ser mayoritariamente de Clase 2 y 4 de manera que para ellos, la solubilidad y la disolución serán factores muy importantes que condicionarán a la fracción absorbida y a la velocidad de absorción. Los medicamentos indicados en NTD no suelen estar comercializados bajo formas farmacéuticas apropiadas para pediatría y es necesario recurrir a la formulación magistral, ya sea a partir de principio activo o manipulación del medicamento para adultos. Dada la variabilidad en la literatura en cuanto a formulaciones de un mismo principio activo, los fármacos de clases de solubilidad desfavorables necesitan de la armonización de sus fórmulas magistrales para conseguir comportamientos similares. Disponer de fórmulas estandarizadas garantizaría seguridad y eficacia terapéutica, independientemente del farmacéutico que las elabore, ya que la selección de excipientes y formas farmacéuticas puede afectar a la velocidad de disolución.

El pBCS puede utilizarse como una herramienta para identificar fármacos cuya formulación puede ser crítica para asegurar un rendimiento similar a la formulación adulta; sin embargo,

es necesario evidenciar las características del sistema gastrointestinal infantil, en particular los volúmenes y la composición de los fluidos.

### **3. Diseñar un Sistema de Clasificación Biofarmacéutica pediátrica provisional de los fármacos orales contenidos en la lista publicada por la OMS de Medicamentos Esenciales en Pediatría, identificando los cambios desfavorables que se producen respecto al adulto.**

Para abordar este objetivo, se seleccionaron todos los fármacos de administración oral contenidos en la sexta edición de la EMLC, un total de 143 fármacos para los que se diseñó un pBCS provisional en el que clasificarlos.

#### **Clasificación de solubilidad**

La dosis de fármaco administrado y el volumen son parámetros que varían entre las subpoblaciones pediátricas y, como consecuencia, la clasificación de solubilidad puede verse modificada entre distintos rangos de edad.

La solubilidad es un factor clave porque solo el fármaco disuelto será aquel que esté disponible para ser absorbido, determinando la biodisponibilidad. Cabe destacar que la solubilidad de los compuestos aumenta con la temperatura. Los datos de solubilidad utilizados en este estudio corresponden, en su mayoría, a datos referidos a 25°C; de modo que la clasificación de solubilidad que se aporta puede considerarse como conservadora, ya que es esperable que la temperatura corporal incremente las solubilidades. La composición de los fluidos GI también pueden afectar a la solubilidad, y toma especial relevancia en neonatos y lactantes, debido a importantes cambios de pH, la presencia de leche o la concentración de sales biliares[144].

En este estudio, al igual que en estudios para adultos, se utilizó  $D_o$  para valorar la clasificación de solubilidad de los fármacos. Para la estimación de  $D_o$  fue necesario definir los parámetros comunes a todos los fármacos (Tabla 14), calculando el  $V_{0\text{ ped}}$  según los rangos de edad. Los fármacos con  $D_o$  menores o iguales a 1 fueron clasificados como altamente solubles, y viceversa.

	Neonatos (0,5 meses)	Lactantes (12,5 meses)	Niños (7 años)
<b>Peso percentil 50 (kg)</b> [124,125]	3,7	9,8	23,0
<b>Talla percentil 50 (cm)</b> [124,125]	52,5	77,0	122,0
<b>BSA (m<sup>2</sup>)</b>	0,23	0,46	0,88
<b>V<sub>0p</sub> normalizado (mL)</b>	13,96	36,98	86,79

Tabla 14. Parámetros comunes para obtener el pBCS

En este punto, cabe mencionar los distintos  $V_{0\text{ ped}}$  encontrados en la bibliografía y compararlos con los utilizados en los dos objetivos de esta Tesis Doctoral.

Referencia	V <sub>0 ped</sub> (mL)				
	Neonatos (1 mes)	Lactantes (12 meses)	Niños (3 años)	Niños (10 años)	Adolescentes (14 años)
<u>Abdel-Rahman et al., 2012 [18]</u>	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0
<u>Batchelor, 2014 [110]</u>	13,2	37,7	56,6	111,4	188,7
<u>Gandhi et al., 2014 [108]</u>	34,7	67,4	93,9	159,0	220,3
<u>Shawahna, 2016 [111]</u>	14,9	38,9	54,0	121,0	192,0
<u>Bhatt-Mehta et al., 2020 [112]</u>	2,2	4,4	8,9	11,8 (6a)	-
<u>Martir et al., 2020 [114]</u>	-	-	54,0	121,0	245 (17a)
<u>delMoral et al., 2018 [145]</u>	33,57	66,16	-	127,58 (7a)	-
<u>delMoral et al., 2019 [146]</u>	13,96	36,98	-	86,79 (7a)	-

Tabla 15. Comparación de los diferentes volúmenes utilizados en la bibliografía para la construcción de un pBCS provisional hasta la actualidad, en comparación con los utilizados en la presente Tesis Doctoral, cuyas referencias aparecen subrayadas. a: años

Como puede observarse en la Tabla 15 y ya se ha abordado en el apartado de Introducción, existe gran variabilidad en la bibliografía respecto al  $V_{0\text{ ped}}$  y sus diferentes formas de cálculo. A la par de considerarlo como una limitación de nuestros estudios, a nivel biofarmacéutico se considera como una de las necesidades de consenso para lograr el diseño de un pBCS definitivo.

$D_o$  es el factor determinante de cambios en el pBCS propuesto respecto al aBCS debido a que la clasificación de permeabilidad es idéntica en adultos y niños, se comparó en relación con el coeficiente  $\log P$  del fármaco. En la bibliografía publicada al respecto se ha sugerido

que, utilizando volúmenes reducidos y dosis reducidas en niños comparado con los valores adultos, el efecto en la clasificación BCS sería mínimo [111,147], por lo tanto, la mayoría de los fármacos no deberían verse afectados. En este caso, el 24,5% de los 143 fármacos analizados presentaron un cambio de BCS desfavorable, porcentaje que no resulta despreciable.

Respecto a la clasificación de solubilidad entre grupos de edad (Imagen 15), se encontró mayor homogeneidad entre las diferentes dosificaciones en el caso de lactantes (12,5 meses) y niños (7 años), que en neonatos (0,5 meses). En neonatos, la dosificación por la ecuación de Fried proporciona dosis inferiores comparadas con las de la ecuación BSA o las dosis bibliográficas, obteniendo mayor porcentaje de Clases BCS de alta solubilidad.

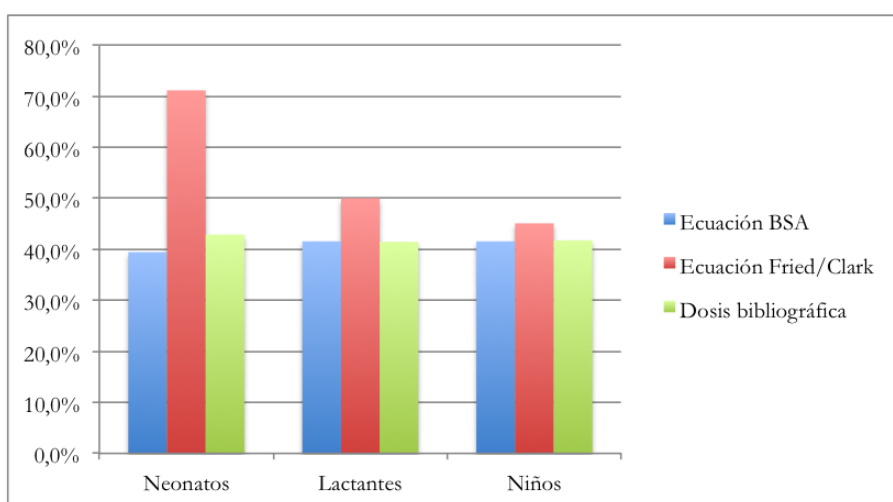


Imagen 15. Distribución de fármacos clasificados como altamente solubles por grupos de edad.

Si la dosificación mediante la ecuación de Fried no se tuviera en cuenta, todos los porcentajes estarían en torno al 40-50% de fármacos altamente solubles (Imagen 15). Este porcentaje podría ser el correspondiente a los fármacos que potencialmente podrían beneficiarse de un proceso de bioexención. Si estos fármacos son candidatos a exención de un estudio de bioequivalencia *in vivo* en niños, el proceso de desarrollo de los medicamentos se facilitaría al eludir las implicaciones éticas. Desafortunadamente, este porcentaje es inferior al estimado para adultos (40-50% frente al 67%) por Kasim *et al.*[96].



Es importante recalcar y además, una de las limitaciones identificadas, que el BCS está basado en estados de ayuno en adultos[95], condición difícil de alcanzar en los niños más pequeños debido a la lactancia y a la frecuencia de comidas.

Al igual que en el objetivo anterior, una de las limitaciones identificadas fue la definición de  $V_{0\text{ ped}}$  debido a la falta de consenso para cada subgrupo pediátrico y el volumen administrado con cada toma. Además, la cantidad de agua por toma es un factor conservador porque (1) es un volumen estimado del volumen de fluido en el tracto GI en estado de ayunas, y (2) los neonatos y lactantes se encuentran en estado posprandial la mayor parte del tiempo debido a la alta frecuencia de comidas.

En este caso, se seleccionó el método más conservador de estimación de  $V_{0\text{ ped}}$ , utilizando volúmenes gástricos en ayunas relacionados con el peso y los 250mL de agua de estudios en adultos.

Asimismo, debe tenerse en cuenta el hecho de que las subpoblaciones pediátricas cuentan con un amplio rango de edad, en especial los niños (2-12 años). La estimación de las dosis y volúmenes con la media de la edad de cada subpoblación se consideró como una limitación debido a que estos valores no representan al grupo en su totalidad.

### **Clasificación de permeabilidad**

Existe muy poca información biofarmacéutica y farmacocinética acerca de la permeabilidad de fármacos en la infancia, especialmente en las edades más tempranas. Debido a esto y al igual que en el objetivo anterior, fue necesario correlacionar la permeabilidad de las moléculas con su lipofilia a través del coeficiente  $\log P$ . La absorción paracelular toma especial relevancia en los niños más pequeños y este mecanismo se ignoró en el presente estudio como se ha explicado anteriormente, por lo que se consideró como una limitación.

La mayoría de los fármacos seleccionados (58,7%) fueron clasificados en clases de baja permeabilidad con el método basado en el  $\log P$ .

## Clasificación pBCS provisional

Todos los fármacos de administración oral de la sexta versión de la EMLc fueron clasificados en un pBCS provisional considerando su solubilidad, la permeabilidad basada en el  $\log P$  y las mayores dosis a administrar.

Las Imagen 16-18 muestran la distribución de Clases BCS obtenidas de todos los fármacos dosificados a través de los tres métodos propuestos (ecuación de Fried/Clark, ecuación del BSA y dosis bibliográficas).

La distribución obtenida de Clases BCS de todos los fármacos analizados y dosificados con dosis bibliográficas (Imagen 16-18) fue: Clase 1, 12,9%/14,3%/16,1% (neonatos/lactantes/niños); Clase 2, 20,0%/26,8%/32,1%; Clase 3, 30,0%/26,8%/31,3%; y para la Clase 4, 37,1%/32,1%/33,0%.

Se observó homogeneidad en las Clases BCS asignadas entre los grupos de edad excepto en neonatos dosificados con la ecuación de Fried (Imagen 16). En este caso, se clasificó un mayor porcentaje de fármacos en clases de alta solubilidad (Clases 1 y 3), como se ha expuesto anteriormente.

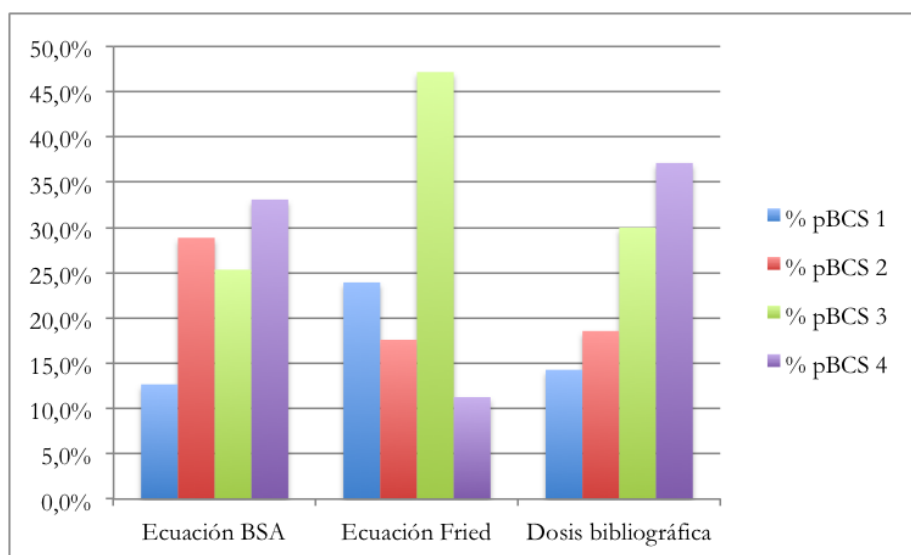


Imagen 16. Distribución de la clasificación provisional pBCS en neonatos (0 - 1 mes)

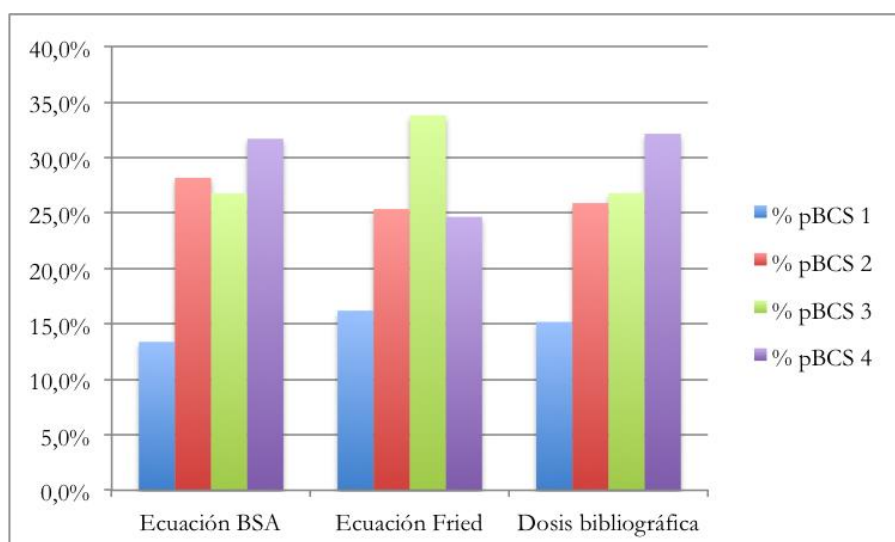


Imagen 17. Distribución de la clasificación provisional pBCS en lactantes (1 – 24 meses)

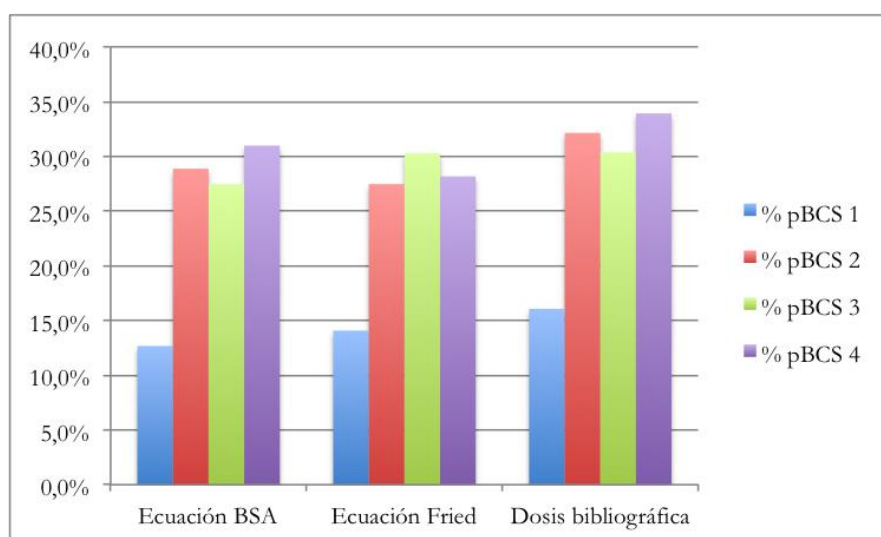


Imagen 18. Distribución de la clasificación provisional pBCS en niños (2 - 12 años)

La Tabla 16 expone los fármacos que experimentaron cambios desfavorables respecto a aBCS, suponiendo el 24,5% de los fármacos seleccionados para el estudio. Además, el 77,1% de estos principios activos con cambios desfavorables, experimentaron un cambio en la dosificación por dosis bibliográfica en todas las subpoblaciones, considerada como la dosificación *gold estándar*. Por ejemplo, ácido acetilsalicílico, amoxicilina y nistatina son moléculas que sufren un cambio de Clase 3 a Clase 4 en todos los subgrupos en la dosificación por dosis bibliográfica. En cambio, mefloquina y omeprazol experimentan un cambio de Clase 1 a Clase 2.

Fármaco	pBCS provisional									aBCS provisional
	Neonato (0,5 meses)			Lactante (12,5 meses)			Niño (7 años)			
	BSA-R	Fr-R	Bib	BSA-R	Fr-R	Bib	BSA-R	Cl-R	Bib	
<b>Acetilsalicílico, ácido</b>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3
<b>Aciclovir</b>	4	3	4	4	4	4	4	4	4	3
<b>Amodiaquina</b>	2	2	-	2	2	2	2	2	2	1
<b>Amoxicilina</b>	4	3	4	4	4	4	4	4	4	3
<b>Benznidazol</b>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3
<b>Calcio gluconato</b>	4	3	4	4	3	4	4	4	4	3
<b>Cefalexina</b>	4	3	4	4	4	4	4	4	4	1
<b>Cloranfenicol</b>	4	3	4	4	3	4	4	4	4	3
<b>Ciprofloxacino</b>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3
<b>Clindamicina</b>	3	3	3	3	3	3	3	3	3	1
<b>Dexametasona</b>	4	3	-	4	4	4	4	4	4	3
<i>Digoxina</i>	1	1	2	1	1	2	1	1	1	1
<i>Enalapril</i>	3	3	3	3	3	3	3	3	3	1
Etambutol	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3
<b>Fenobarbital</b>	4	3	4	3	3	4	3	3	4	3
<b>Fluconazol</b>	4	3	4	4	3	4	4	4	4	3
<b>Flucitosina</b>	4	3	4	4	3	4	4	3	4	3
<b>Fludrocortisona</b>	3	3	4	3	3	4	3	3	4	3
<i>Fólico, ácido</i>	3	3	4	3	3	4	3	3	3	3
Haloperidol	2	1	-	2	1	-	2	1	2	2
<b>Hidroclorotiazida</b>	4	3	4	4	4	4	4	4	4	3
Hidrocortisona	4	3	4	4	3	3	4	3	3	1
<b>Mefloquina</b>	2	2	-	2	2	2	2	2	2	1
Mercaptopurina	4	4	-	4	4	-	4	4	-	2
Metotrexato	4	4	-	4	4	-	4	4	-	3
<b>Neostigmina</b>	3	3	3	3	3	3	3	3	3	1
<b>Nifurtimox</b>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3
<b>Nistatina</b>	4	3	4	4	4	4	4	4	4	3
<b>Omeprazol</b>	2	1	2	1	1	2	1	1	2	1
<b>Prednisolona</b>	4	3	-	4	4	4	4	4	4	1
<b>Proguanil</b>	2	1	2	2	1	2	2	2	2	1
<b>Propiltiouracilo</b>	4	3	4	4	4	4	4	4	4	3
<b>Pirazinamida</b>	4	3	-	4	4	4	4	4	4	3
<i>Quinina sulfato</i>	2	1	-	2	2	-	2	2	2	1
<b>Riboflavina</b>	4	3	4	4	3	4	3	3	4	3

Tabla 16. Clasificación pBCS provisional de los fármacos con cambios desfavorables respecto al BCS adulto (aBCS). Los fármacos con cambios desfavorables en la dosificación por dosis bibliográfica en todas las subpoblaciones aparecen en negrita. Los fármacos en cursiva son aquellos que presentan cambios en la clasificación según dosificación por dosis bibliográfica en alguna de las subpoblaciones. BSA-R, dosificación por ecuación BSA; Fr-R, dosificación por ecuación de Fried; Cr-R, dosificación por ecuación de Clark; Bib, dosificación por dosis bibliográfica; aBCS, BCS adulto.

Los fármacos con cambios desfavorables en la clasificación de solubilidad son aquellos que han originado cambios en la clasificación pBCS (Tabla 16), ya que la permeabilidad se consideró igual que en el aBCS. Este aspecto se consideró como una limitación del estudio debido a que la permeabilidad puede verse modificada durante el crecimiento.

La Tabla 17 muestra los fármacos con cambios considerados como favorables (Clase 2 a 1, o Clase 4 a 3). Tan solo la morfina presenta un cambio favorable en todas las subpoblaciones con la dosificación mediante dosis bibliográficas. La mayoría de los cambios favorables identificados se producen por la infraestimación comentada anteriormente de la dosificación a través de la ecuación de Fried.

Fármaco	pBCS provisional									aBCS provisional
	Neonato (0,5 meses)			Lactante (12,5 meses)			Niño (7 años)			
	BSA-R	Fr-R	Bib	BSA-R	Fr-R	Bib	BSA-R	Cl-R	Bib	
Acetilcisteína	4	3	4	4	4	4	4	4	4	<b>4</b>
Alopurinol	4	3	-	4	4	4	4	4	4	<b>4</b>
Artesunato	2	1	-	2	2	2	2	2	2	<b>2</b>
Azitromicina	2	1	2	2	2	2	2	2	2	<b>2</b>
Cefixima	4	3	-	4	4	4	4	4	4	<b>4</b>
Claritromicina	2	1	2	2	2	2	2	2	2	<b>2</b>
Dapsona	4	3	-	4	4	4	4	4	4	<b>4</b>
Diazepam	2	1	2	2	2	2	2	2	2	<b>2</b>
<i>Diloxanida</i>	2	1	-	2	1	1	2	1	1	<b>2</b>
Doxiciclina	4	3	-	4	4	-	4	4	4	<b>4</b>
<i>Fluoxetina</i>	1	1	1	1	1	1	2	2	2	<b>2</b>
Furosemida	4	3	4	4	4	4	4	4	4	<b>4</b>
Ivermectina	2	1	-	2	2	-	2	2	2	<b>2</b>
<i>Levofloxacino</i>	4	3	-	4	4	-	4	4	3	<b>4</b>
Linezolid	4	3	4	4	3	4	4	4	4	<b>4</b>
Loratadina	2	1	-	2	2	2	2	2	2	<b>2</b>
<b>Morfina</b>	4	3	3	4	4	3	4	4	3	<b>4</b>
Moxifloxacino	4	3	-	4	4	-	4	4	-	<b>4</b>
<i>Fitomenadiona</i>	2	1	2	2	2	1	2	2	1	<b>2</b>
Primetamina	2	1	2	2	2	2	2	2	2	<b>4</b>
Retinol	2	1	2	2	2	2	2	2	2	<b>2</b>
Tioguanina	4	3	-	4	3	-	4	3	-	<b>4</b>
Trimetoprim	4	3	4	4	3	4	4	4	4	<b>4</b>
Voriconazol	2	1	-	2	2	-	2	2	2	<b>2</b>

Tabla 17. Clasificación pBCS provisional de los fármacos con cambios favorables respecto al BCS adulto (aBCS). Los fármacos con cambios favorables en la dosificación por dosis bibliográfica en todas las subpoblaciones aparecen en negrita. Los fármacos en cursiva son aquellos que presentan cambios en la clasificación según dosificación por dosis bibliográfica en alguna de las subpoblaciones. BSA-R, dosificación por ecuación BSA; Fr-R, dosificación por ecuación de Fried; Cr-R, dosificación por ecuación de Clark; Bib, dosificación por dosis bibliográfica; aBCS, BCS adulto.

La versión más actualizada de la EMLc en el momento de redacción de este texto es la séptima edición (2019). Se han querido analizar y clasificar los fármacos incorporados con la nueva versión con el fin de disponer de los datos lo más actualizados posible. Como se puede observar en la Tabla 18, se han clasificado los seis fármacos que se incorporan a la nueva lista. Se puede apreciar que solo dos presentan un cambio favorable (Clase 2 a 1) en la dosificación por la ecuación de Fried en neonatos o lactantes debido a la posible infraestimación de dosis que se ha comentado anteriormente.

Fármaco	pBCS provisional									aBCS provisional
	Neonato (0,5 meses)			Lactante (12,5 meses)			Niño (7 años)			
	BSA-R	Fr-R	Bib	BSA-R	Fr-R	Bib	BSA-R	Cr-R	Bib	
<i>Dasatinib</i>	1	2	-	2	2	-	2	2	-	2
<i>Dolutegravir</i>	2	1	-	2	1	2	2	2	2	2
Fexinidazol	2	2	-	2	2	-	2	2	2	2
Imatinib	2	2	-	2	2	-	2	2	-	2
Nilotinib	2	2	-	2	2	-	2	2	2	2
Zinc sulfato	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

Tabla 18. Clasificación pBCS provisional de los fármacos orales que se incorporan a la séptima edición de la EMLc. Los fármacos en cursiva son aquellos que presentan cambios respecto al aBCS en alguna de las dosificaciones. BSA-R, dosificación por ecuación BSA; Fr-R, dosificación por ecuación de Fried; Cr-R, dosificación por ecuación de Clark; Bib, dosificación por dosis bibliográfica; aBCS, BCS adulto.

### **Módulo 3. Influencia de la osmolaridad de la formulación en la permeabilidad del fármaco administrado**

#### **4. Determinar la osmolaridad de medicamentos orales formulados en formas farmacéuticas líquidas, incluyendo fórmulas magistrales y medicamentos comerciales.**

La *American Academy of Pediatrics* publicó en 1976 su recomendación[77] de no exceder los 400 mOsm/kg en las administraciones por vía oral a neonatos y desde entonces, algunos profesionales diluyen las formulaciones orales para reducir el riesgo potencial de daño GI. Además, debido a los requerimientos específicos en cuanto a deglución, palatabilidad y dosificación, los pacientes pediátricos necesitan medicamentos apropiados, que en un gran número de ocasiones, no están disponibles comercialmente. Esta carencia está mitigada por la formulación magistral con la elaboración de formulaciones líquidas; pero, probablemente hiperosmolares debido a los vehículos utilizados como el jarabe simple, los geles de celulosa y otros excipientes.

Se seleccionaron un total de 50 fármacos y excipientes líquidos. No se disponía de una presentación comercial en el 58% de los casos, por lo que se elaboraron las fórmulas magistrales correspondientes.

La Tabla 19 muestra los resultados medios de osmolaridad obtenidos de cada determinación por duplicado. El 86% de las formulaciones resultaron ser hiperosmolares (por encima de 400 mOsm/kg) y el 70% de éstas, por encima de 1500 mOsm/kg. El 82,2% de las 29 fórmulas magistrales resultaron ser hiperosmolares.

De los medicamentos comerciales hiperosmolares cabe destacar los ejemplos de digoxina, levetiracetam, paracetamol y zidovudina que excedieron los 3.000 mOsm/kg; incluso digoxina, paracetamol y zidovudina siendo medicamentos específicos para neonatos. Las compañías farmacéuticas deberían modificar la composición de sus medicamentos y adaptarlos para obtener administraciones lo más isosmolares posible.

Fármaco	Fórmula magistral	Formulación	Osmolaridad (mOsm/kg)		
			dilución 1:1	dilución 1:4	dilución 1:8
Acetazolamida	sí	Acetazolamida 25mg/mL suspensión oral	<i>3516</i>	879	442
Acetilsalicilato de lisina	no	Inyesprin 900mg vial	1437	363	179
Aciclovir	no	Zovirax 80mg/mL solución oral	<i>2788</i>	697	352
Amiodarona	sí	Amiodarona 5mg/mL suspensión oral	1768	439	222
Amoxicilina	no	Clamoxyl 250mg sobre oral	108	30	18
Amoxicilina/clavulánico	no	Augmentine 100/12,5mg/mL suspensión oral	229	53	28
Bicarbonato (sodio)	no	Bicarbonato sódico 1M amp	1555	434	225
Cafeína	sí	Cafeína citrato 2mg/mL solución oral	201	51	24
Captoprilo	sí	Captoprilo 1mg/mL suspensión oral	63	15	9
Carboximetilcelulosa	sí	Carboximetilcelulosa 1% excipiente oral	<u>700</u>	175	89
Cloral hidratado	sí	Cloral hidratado 50mg/mL suspensión oral	<i>2156</i>	539	273
Cloral hidratado	sí	Cloral hidratado 200mg/mL suspensión oral	<i>3524</i>	881	444
Complejo multivitamínico	no	Supradyn protovit solución oral	<i>8432</i>	<i>2108</i>	1054
Dexametasona	sí	Dexametasona 1mg/mL suspensión oral	<i>2420</i>	605	272
Digoxina	no	Lanacordin 0.05mg/mL solución oral	<i>3952</i>	988	479
Domperidona	no	Motilium 1mg/mL suspensión oral	<i>1964</i>	491	248
Enalaprilo	sí	Enalaprilo 1mg/mL suspensión oral	1927	483	244
Eritromicina	no	Pantomicina 100mg/mL suspensión oral	<i>2152</i>	538	260
Esomeprazol	no	Nexium 10mg sobre oral	<u>1104</u>	276	144
Fenobarbital	sí	Fenobarbital 10mg/mL suspensión oral	<i>2232</i>	558	242
Fenitoína	no	Epanutin 30mg/5mL suspensión oral	<i>1888</i>	472	239
Ferroglicina sulfato	no	Glutaferro 170mg/mL solución oral	<i>2960</i>	740	
Ferroso sulfato	no	Fer-in-sol 25mg/mL solución oral	<i>4128</i>	1032	519
Flecainida	sí	Flecainida 5mg/mL suspensión oral	<i>2444</i>	611	303
Fluconazol	no	Diflucan 50mg/5mL suspensión oral	<i>2992</i>	748	371
Fólico, ácido	sí	Fólico ácido 0,05mg/mL suspensión oral	60	15	7
Folinato cálcico	sí	Folinato cálcico 5mg/mL suspensión oral	<i>2176</i>	544	269
Fosfatos	sí	Solución de Joulie 1mmol/mL solución oral	1578	396	202
Furosemida	sí	Furosemida 2mg/mL suspensión oral	1791	448	219
Hidralazina	sí	Hidralazina 2mg/mL suspensión oral	1728	417	213
Hidroclorotiazida	sí	Hidroclorotiazida 2mg/mL suspensión oral	<i>1864</i>	466	239
Hidrocortisona	sí	Hidrocortisona 1mg/mL suspensión oral	1236	312	159
Levetiracetam	no	Keppra 100mg/mL solución oral	<i>4004</i>	1001	462
Levofloxacino	sí	Levofloxacino 50mg/mL suspensión oral	<i>2544</i>	636	287
Midazolam	sí	Midazolam 2,5mg/mL solución oral	77	17	9
Morfina	sí	Morfina 0,4mg/mL solución oral	285	71	38
Nifedipino	sí	Nifedipino 1mg/mL suspensión oral	<i>2400</i>	600	302
Omeprazol	sí	Omeprazol 2mg/mL suspensión oral	1589	429	222
Paracetamol	no	Paracetamol 100mg/mL solución oral	<i>8232</i>	<i>2058</i>	1029
Pirimetamina	sí	Pirimetamina 2mg/mL suspensión oral	<i>3036</i>	759	374
Potasio glucoheptonato	no	Potasion 264mg/mL solución oral	<i>2012</i>	503	248
Prednisolona	no	Estilsona 7mg/mL solución oral	693	171	86
Propranolol	sí	Propranolol 1mg/mL suspensión oral	<i>2248</i>	562	276
Ranitidina	sí	Ranitidina 15mg/mL suspensión oral	1411	352	174
Jarabe simple / sacarosa	sí	Jarabe simple – excipiente oral	<i>2872</i>	718	374
Espironolactona	sí	Espironolactona 10mg/mL suspensión oral	1717	428	208
Ursodeoxicólico, ácido	sí	Ursodeoxicólico 15mg/mL suspensión oral	<i>2828</i>	707	351
Valganciclovir	no	Valcyte 50mg/mL solución oral	609	143	79
Valproico, ácido	no	Depakine 200mg/mL solución oral	<i>2836</i>	709	351
Zidovudina	no	Retrovir 10mg/mL solución oral	<i>3020</i>	755	358

**Tabla 19. Determinaciones de osmolaridad de medicamentos y fórmulas magistrales en mOsm/kg. Las osmolaridades que aparecen en cursiva son aquellas que fueron calculadas debido a que se excedía el límite superior del osmómetro. Los datos subrayados son aquellos que fueron calculados debido a que la viscosidad era muy elevada para ser analizada.**



**5. Caracterizar la permeabilidad efectiva de cinco fármacos formulados a diferentes osmolaridades utilizando un modelo de perfusión intestinal en rata; y establecer una relación entre la osmolaridad de la formulación administrada y la permeabilidad del fármaco con el fin de predecir el comportamiento de otros medicamentos.**

Para valorar el efecto de la osmolaridad en la fracción absorbida de cinco fármacos se estudió la permeabilidad efectiva en intestino de rata *in vivo*.

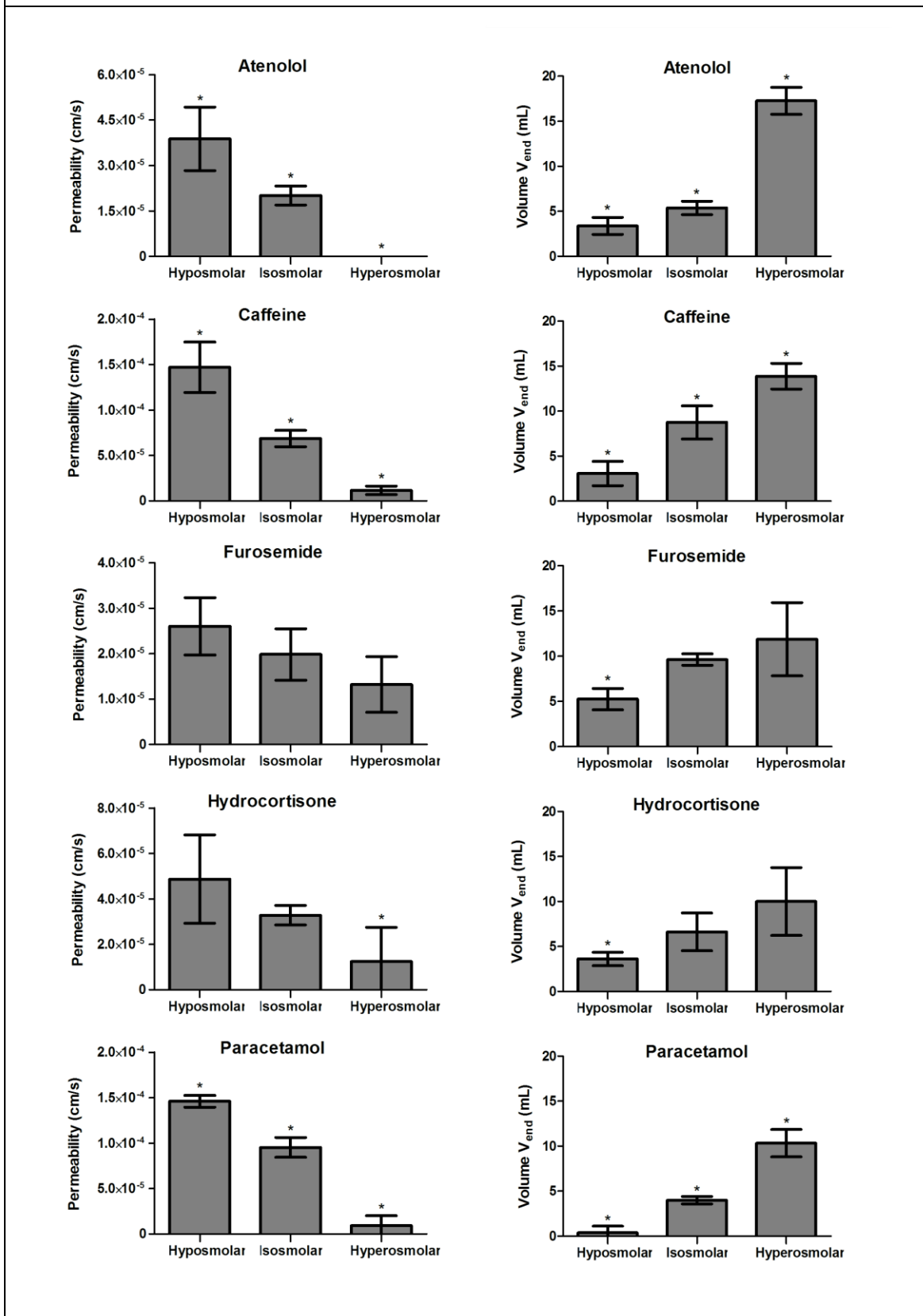
La Imagen 19 muestra los resultados medios (n=5) en cuanto a permeabilidad y volúmenes obtenidos al finalizar los experimentos.

A la luz de los resultados, la osmolaridad es inversamente proporcional a la permeabilidad aparente de los fármacos. Para todas las muestras ensayadas con osmolaridades de 1500 mOsm/kg, los valores de permeabilidad obtenidos fueron inferiores en comparación con los hiposmolares o isosmolares. Esta reducción fue más pronunciada en el caso de atenolol, cafeína y paracetamol. No obstante, la permeabilidad mostró valores incrementados en condiciones hiposmolares.

El volumen de fluido contenido en el tracto GI es un factor determinante de la absorción de un fármaco ya que influye en su concentración luminal [148]. Como consecuencia, el cambio neto en el fluido intraluminal debido a cambios de osmolaridad puede afectar al transporte de fármacos. En primer lugar, afecta a la concentración de fármaco y esto al gradiente que favorece los procesos de difusión y, en segundo lugar, la dirección del flujo de agua repercutirá en la difusión de las moléculas que utilizarán la misma vía que el agua a través de las membranas.

La absorción o secreción de agua transmembrana se produce de forma paracelular o transcelular a través de acuaporinas[149]. El gradiente osmótico a través de estas membranas afecta directamente al movimiento de agua, por tanto, la osmolaridad del fluido será un factor importante para la absorción y secreción[148,149].

Imagen 19. Valores de permeabilidad medios en cm/s y volúmenes medios en mL al finalizar el experimento de los fármacos seleccionados en intestino de rata Wistar en las tres condiciones ensayadas. \* Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) entre los grupos.



La difusión pasiva a través de la barrera intestinal se produce por la combinación entre la difusión a través de la bicapa lipídica (ruta transcelular) y la difusión a través de acuaporinas o uniones estrechas entre células adyacentes (ruta paracelular) [135,150,151]. Los cambios de osmolaridad y los flujos de agua podrían afectar principalmente a la permeación de compuestos cuyos principales procesos de permeación son paracelulares y a través de acuaporinas. La difusión paracelular y la que se produce a través de acuaporinas están limitadas a moléculas con un peso molecular inferior a 250-275 Da y con naturaleza hidrofílica.

De los compuestos ensayados, aquellos con menores pesos moleculares a 275 Da y un  $\log P$  menor a 1 (atenolol, cafeína y paracetamol) fueron los que mostraron mayores cambios en los valores de permeabilidad y diferencias estadísticamente significativas en las diferentes condiciones de osmolaridad. Hidrocortisona y furosemida, cuyo peso molecular es mayor de 300 Da y son más lipofílicos ( $\log P > 1$ ), presentaron menores cambios en la permeabilidad por cambios en la osmolaridad de la solución administrada.

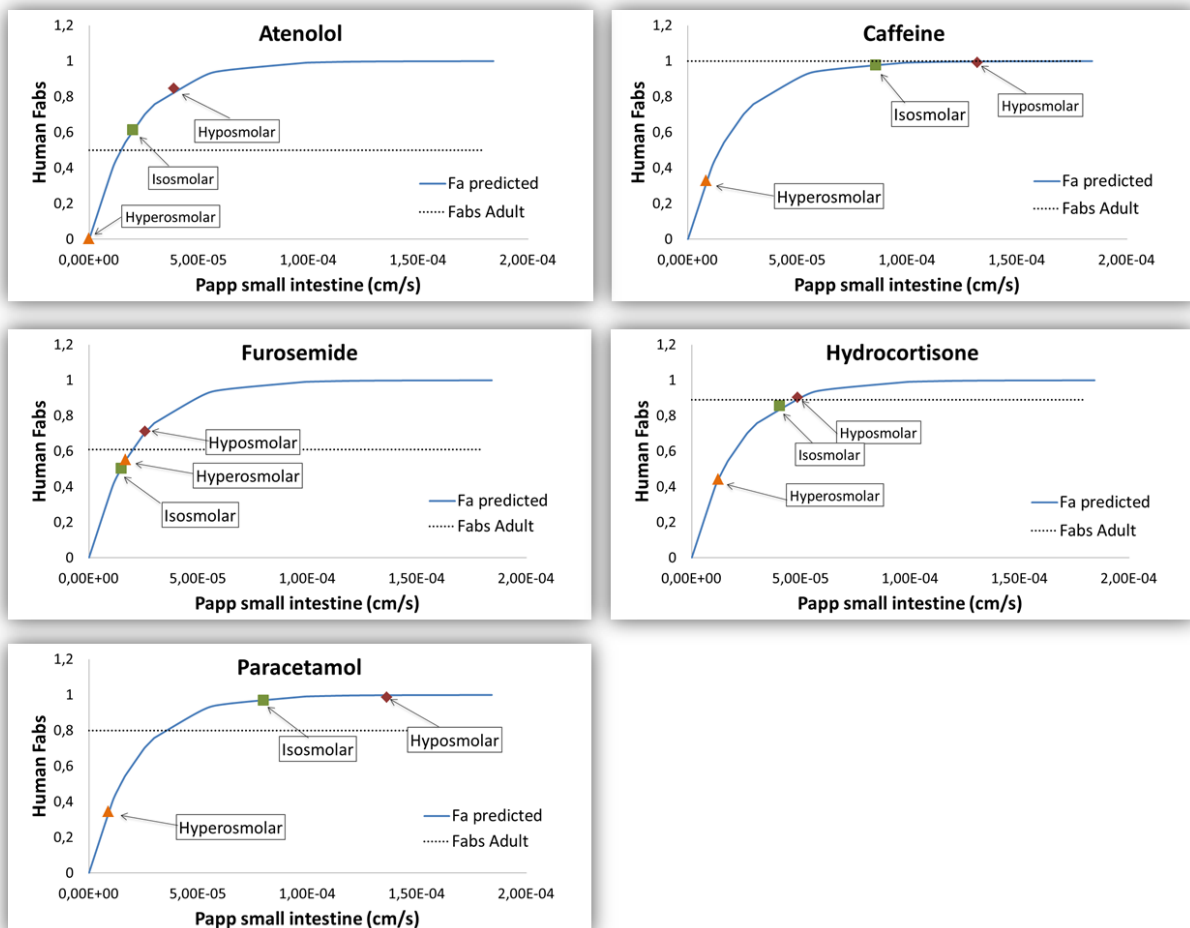
A raíz de los resultados obtenidos, parece que el efecto de la osmolaridad está relacionado con la ruta principal de permeación, transcelular o paracelular, y no con la permeabilidad en magnitud por sí misma. Por consiguiente, se prevé que los cambios de osmolaridad afecten a los valores de permeabilidad de fármacos cuya ruta principal de permeación sea la paracelular.

La administración de fármacos en una formulación con una osmolaridad superior a la fisiológica puede causar el confinamiento luminal del principio activo, incrementando el contenido de agua por mecanismos compensatorios. Estos mecanismos compensatorios pueden impedir que el fármaco sea absorbido, ya que el flujo de agua en el lumen reduciría la difusión neta desde el lado apical de los enterocitos al basolateral.

En los fármacos ensayados, los volúmenes residuales mayores obtenidos al finalizar los experimentos fueron los correspondientes a las soluciones hipertónicas. Se puede observar en la Imagen 19 que los volúmenes obtenidos en los experimentos con soluciones hiperosmolares fueron, incluso, mayores que el volumen administrado (10 mL) debido al mecanismo fisiológico compensatorio anteriormente descrito.

La repercusión en la fracción oral absorbida es importante (Imagen 20), de hecho, puede verse reducida en un 50% en el caso de formulaciones hiperosmolares. A pesar de ello, se necesita un mayor análisis para conocer las consecuencias clínicas. La permeabilidad no es el único componente que determina la velocidad de absorción, también depende de la concentración luminal del fármaco, que a su vez ésta depende de la solubilidad del fármaco y de la velocidad de disolución de las partículas. La permeabilidad tendrá un impacto directo en aquellos fármacos que se administren como soluciones, pero en el caso de ser administrado en forma de suspensiones orales, el incremento de volumen luminal podría favorecer la disolución y, finalmente, la absorción. Luego, el efecto neto (por ejemplo, mejor disolución frente a baja permeación) necesitaría analizarse individualmente.

Imagen 20. Correlaciones entre el método in situ en rata con la fracción oral absorbida en humanos ( $P_{app}$  permeabilidad)



La Tabla 20 muestra las fracciones orales absorbidas predichas según la Ecuación 23 y a partir de los valores de permeabilidad experimentales. Cada fármaco debe ser administrado como es apropiado y, quizá no esté justificada la dilución con agua por el gran volumen final que se obtendría si se diluyera hasta conseguir soluciones isosmolares. Por ejemplo, la osmolaridad obtenida con la dilución 1:8 de paracetamol continúa siendo hiperosmolar (Tabla 19).

	$f_a$		
	150 mOsm/kg	300 mOsm/kg	1500 mOsm/kg
Atenolol 0,5 mg/mL	0,80	0,61	0,0042
Cafeína citrato 2 mg/mL	0,99	0,97	0,33
Furosemida 0,1 mg/mL	0,71	0,51	0,55
Hidrocortisona 1 mg/mL	0,90	0,85	0,44
Paracetamol 10 mg/mL	0,98	0,97	0,34

Tabla 20. Fracción oral ( $f_a$ ) absorbida calculada para cada condición de osmolaridad ensayada.

Como consecuencia de los resultados obtenidos con la determinación de osmolaridades de distintos medicamentos y con los experimentos *in vivo* de permeabilidad, la osmolaridad de las formulaciones administradas a neonatos ha de tenerse en cuenta no solo por el posible riesgo de daño al sistema GI, sino también por el riesgo de modificar la biodisponibilidad al diluir los medicamentos. A la vista de los resultados, la dilución hasta la isosmolaridad no debe recomendarse como norma general y, en especial, para fármacos de estrecho margen terapéutico como digoxina, fenobarbital o fenitoína; o para aquellos en los que un cambio en la fracción oral absorbida pueda comprometer la seguridad, como amiodarona, levetiracetam o zidovudina.



# CONCLUSIONES

---





## CONCLUSIONES

1. Se ha confirmado la carencia de medicamentos orales apropiados para pediatría a través de una evaluación cuantitativa de autorizaciones de comercialización en la EMA y en la FDA; además, se han identificado las áreas terapéuticas más afectadas.
2. El diseño de un pBCS provisional ha sido posible. Su consideración de provisional es debida, tanto a la falta de información acerca de los procesos de maduración del niño, como a la falta de consenso y evidencia respecto a los parámetros de solubilidad y permeabilidad implicados en el BCS. Para la clasificación de la solubilidad se han utilizado aproximaciones de los volúmenes y las dosis, considerando tres subpoblaciones pediátricas: neonatos (0-1 mes), lactantes (1-24 meses) y niños (2-12 años). Para la clasificación de la permeabilidad se ha correlacionado la lipofilia de la molécula a través de su  $\log P$  con la permeabilidad, utilizando al metoprolol como punto de corte.
3. La clasificación en un pBCS provisional de seis fármacos indicados en enfermedades tropicales desatendidas muestra que pueden existir cambios potenciales respecto al BCS adulto. Esta información puede ayudar a optimizar la dosificación y el diseño de formulaciones pediátricas y, además, puede identificar los riesgos de bioequivalencia al comparar diferentes formulaciones y poblaciones pediátricas.
4. Se han clasificado en el pBCS propuesto los 143 fármacos de administración oral contenidos en la EMLc. La clasificación ha permitido detectar que hasta el 24,5% de ellos podrían experimentar un cambio desfavorable respecto al BCS de adultos. Debido a los potenciales cambios encontrados, se concluye que el desarrollo de un pBCS validado ayudaría en la mejora de la seguridad de la farmacoterapia pediátrica.

5. La utilización de medicamentos para adultos en la elaboración de fórmulas magistrales para niños tiene asociados riesgos que podrían ser minimizados con un pBCS validado. Los fármacos que sufren cambios desfavorables respecto al BCS adulto son más sensibles a los efectos de los excipientes, por ello resulta importante la estandarización de sus formulaciones. Esta importancia es aún mayor en los medicamentos indicados en enfermedades desatendidas, ya que, en su mayoría, no disponen de formas farmacéuticas apropiadas para pediatría y es necesario recurrir a la formulación magistral.
6. La determinación de la osmolaridad de los medicamentos orales más utilizados en una Unidad de Neonatología demostró un alto porcentaje de formulaciones hiperosmolares; con datos incluso por encima de los 3.000 mOsm/kg.
7. Los experimentos de perfusión intestinal en rata permitieron caracterizar la permeabilidad de cinco fármacos administrados como soluciones a diferentes osmolaridades. Con ello se demostró que la dilución de una formulación para reducir su osmolaridad hace que varíe la permeabilidad y que esto, a su vez, provoque un cambio no deseado en la fracción oral absorbida y, consecuentemente, una alteración en la biodisponibilidad.
8. Tanto la obtención de las osmolaridades de numerosos medicamentos, como la caracterización de la permeabilidad de cinco fármacos formulados a diferentes osmolaridades, permitió esclarecer que la dilución de medicamentos hiperosmolares no debería ser una recomendación general; en especial, en aquellos principios activos de estrecho margen terapéutico, o en los que un cambio en la fracción oral absorbida pueda comprometer la seguridad de la farmacoterapia.
9. La carencia de formas farmacéuticas apropiadas para pediatría se mitiga habitualmente mediante la formulación magistral. De esta práctica, que generalmente consiste en añadir excipientes al principio activo puro o a un medicamento para adultos manipulado, se obtienen con frecuencia formulaciones hiperosmolares que pueden comprometer la biodisponibilidad del fármaco administrado, como así demostró la experimentación animal que se llevó a cabo en uno de los trabajos que conforman esta Tesis.





# **BIBLIOGRAFÍA**

---



## BIBLIOGRAFÍA

1. Shirkey, H. Therapeutic orphans. *J. Pediatr.* **1968**, *72*, 119–120, doi:10.1016/s0022-3476(68)80414-7.
2. Preis, M.; Breitreutz, J. Pediatric Drug Development and Dosage Form Design. *AAPS PharmSciTech* **2017**, *18*, 239–240, doi:10.1208/s12249-016-0705-x.
3. European Medicines Agency ICH E11(R1) Guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e11r1-step-5-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-pediatric-population> (accessed on Feb 23, 2020).
4. Center for Drug Evaluation and Research General Clinical Pharmacology Considerations for Pediatric Studies for Drugs and Biological Products Available online: <http://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/general-clinical-pharmacology-considerations-pediatric-studies-drugs-and-biological-products> (accessed on Feb 23, 2020).
5. Bai, J.P.F.; Burckart, G.J.; Mulberg, A.E. Literature Review of Gastrointestinal Physiology in the Elderly, in Pediatric Patients, and in Patients with Gastrointestinal Diseases. *J Pharm Sci* **2016**, *105*, 476–483, doi:10.1002/jps.24696.
6. Batchelor, H.K.; Marriott, J.F. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *Br J Clin Pharmacol* **2015**, *79*, 395–404, doi:10.1111/bcp.12267.
7. Sutherland, J.M. Fatal cardiovascular collapse of infants receiving large amounts of chloramphenicol. *AMA J Dis Child* **1959**, *97*, 761–767, doi:10.1001/archpedi.1959.02070010763001.

8. Rodbro, P.; Krasilnikoff, P.A.; Christiansen, P.M. Parietal cell secretory function in early childhood. *Scand. J. Gastroenterol.* **1967**, *2*, 209–213.
9. Kearns, G.L.; Abdel-Rahman, S.M.; Alander, S.W.; Blowey, D.L.; Leeder, J.S.; Kauffman, R.E. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N. Engl. J. Med.* **2003**, *349*, 1157–1167, doi:10.1056/NEJMra035092.
10. Nicolas, J.-M.; Bouzom, F.; Hugues, C.; Ungell, A.-L. Oral drug absorption in pediatrics: the intestinal wall, its developmental changes and current tools for predictions. *Biopharm Drug Dispos* **2017**, *38*, 209–230, doi:10.1002/bdd.2052.
11. Merchant, H.A.; Liu, F.; Orlu Gul, M.; Basit, A.W. Age-mediated changes in the gastrointestinal tract. *Int J Pharm* **2016**, *512*, 382–395, doi:10.1016/j.ijpharm.2016.04.024.
12. Ih, B.; Cm, R.; Af, S.; Jn, van den A. Guidelines on Paediatric Dosing on the Basis of Developmental Physiology and Pharmacokinetic Considerations Available online: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17048973/?utm\\_source=gquery&utm\\_medium=referral&utm\\_campaign=CitationSensor](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17048973/?utm_source=gquery&utm_medium=referral&utm_campaign=CitationSensor) (accessed on Jun 16, 2020).
13. Milsap, R.L.; Jusko, W.J. Pharmacokinetics in the infant. *Environ. Health Perspect.* **1994**, *102 Suppl 11*, 107–110, doi:10.1289/ehp.94102s11107.
14. Batchelor, H.K.; Fotaki, N.; Klein, S. Paediatric oral biopharmaceutics: key considerations and current challenges. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2014**, *73*, 102–126, doi:10.1016/j.addr.2013.10.006.
15. Lu, H.; Rosenbaum, S. Developmental pharmacokinetics in pediatric populations. *J Pediatr Pharmacol Ther* **2014**, *19*, 262–276, doi:10.5863/1551-6776-19.4.262.
16. Gomes, H. Gastric emptying in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2004**, *39*, 236–238, doi:10.1097/00005176-200409000-00002.
17. Gupta, M.; Brans, Y.W. Gastric retention in neonates. *Pediatrics* **1978**, *62*, 26–29.
18. Abdel-Rahman, S.M.; Amidon, G.L.; Kaul, A.; Lukacova, V.; Vinks, A.A.; Knipp, G.T.; Members of the BCS Task Force Summary of the National Institute of Child Health and Human Development-best pharmaceuticals for Children Act Pediatric Formulation Initiatives Workshop-Pediatric Biopharmaceutics Classification System Working Group. *Clin Ther* **2012**, *34*, S11-24, doi:10.1016/j.clinthera.2012.09.014.
19. Fernandez, E.; Perez, R.; Hernandez, A.; Tejada, P.; Arteta, M.; Ramos, J.T. Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults. *Pharmaceutics* **2011**, *3*, 53–72, doi:10.3390/pharmaceutics3010053.
20. Morselli, P.L.; Franco-Morselli, R.; Bossi, L. Clinical pharmacokinetics in newborns and infants. Age-related differences and therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet* **1980**, *5*,



485–527, doi:10.2165/00003088-198005060-00001.

21. Guimarães, M.; Statelova, M.; Holm, R.; Reppas, C.; Symillides, M.; Vertzoni, M.; Fotaki, N. Biopharmaceutical considerations in paediatrics with a view to the evaluation of orally administered drug products - a PEARRL review. *J. Pharm. Pharmacol.* **2018**, doi:10.1111/jphp.12955.
22. Kersten, E.; Barry, A.; Klein, S. Physicochemical characterisation of fluids and soft foods frequently mixed with oral drug formulations prior to administration to children. *Pharmazie* **2016**, *71*, 122–127.
23. Martir, J.; Flanagan, T.; Mann, J.; Fotaki, N. Impact of Food and Drink Administration Vehicles on Paediatric Formulation Performance: Part 1-Effects on Solubility of Poorly Soluble Drugs. *AAPS PharmSciTech* **2020**, *21*, 177, doi:10.1208/s12249-020-01722-z.
24. Batchelor H *Pediatric development: gastrointestinal (Chaper of: Pediatric formulation a road map. 1st edition)*; 1st edition. New Yourk, Heidelberg, Dordrecht, London.; AAPS Press and Springer, 2014;
25. Nicolas, J.-M.; Bouzom, F.; Hugues, C.; Ungell, A.-L. Oral drug absorption in pediatrics: the intestinal wall, its developmental changes and current tools for predictions. *Biopharm Drug Dispos* **2016**, doi:10.1002/bdd.2052.
26. Heimann, G. Enteral absorption and bioavailability in children in relation to age. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **1980**, *18*, 43–50, doi:10.1007/BF00561477.
27. Konieczna, A.; Erdösová, B.; Lichnovská, R.; Jandl, M.; Cížková, K.; Ehrmann, J. Differential expression of ABC transporters (MDR1, MRP1, BCRP) in developing human embryos. *J. Mol. Histol.* **2011**, *42*, 567–574, doi:10.1007/s10735-011-9363-1.
28. van Kalken, C.K.; Giaccone, G.; van der Valk, P.; Kuiper, C.M.; Hadisaputro, M.M.; Bosma, S.A.; Scheper, R.J.; Meijer, C.J.; Pinedo, H.M. Multidrug resistance gene (P-glycoprotein) expression in the human fetus. *Am. J. Pathol.* **1992**, *141*, 1063–1072.
29. Mooij, M.G.; Schwarz, U.I.; de Koning, B.A.E.; Leeder, J.S.; Gaedigk, R.; Samsom, J.N.; Spaans, E.; van Goudoever, J.B.; Tibboel, D.; Kim, R.B.; et al. Ontogeny of human hepatic and intestinal transporter gene expression during childhood: age matters. *Drug Metab. Dispos.* **2014**, *42*, 1268–1274, doi:10.1124/dmd.114.056929.
30. Mizuno, T.; Fukuda, T.; Masuda, S.; Uemoto, S.; Matsubara, K.; Inui, K.-I.; Vinks, A.A. Developmental trajectory of intestinal MDR1/ABCB1 mRNA expression in children. *Br J Clin Pharmacol* **2014**, *77*, 910–912, doi:10.1111/bcp.12211.
31. Verscheijden, L.F.M.; Koenderink, J.B.; Johnson, T.N.; de Wildt, S.N.; Russel,

F.G.M. Physiologically-based pharmacokinetic models for children: Starting to reach maturation? *Pharmacol. Ther.* **2020**, *211*, 107541, doi:10.1016/j.pharmthera.2020.107541.

32. Mooij, M.G.; de Koning, B.E.A.; Lindenbergh-Kortleve, D.J.; Simons-Oosterhuis, Y.; van Groen, B.D.; Tibboel, D.; Samsom, J.N.; de Wildt, S.N. Human Intestinal PEPT1 Transporter Expression and Localization in Preterm and Term Infants. *Drug Metab. Dispos.* **2016**, *44*, 1014–1019, doi:10.1124/dmd.115.068809.

33. Vogel, C.; Marcotte, E.M. Insights into the regulation of protein abundance from proteomic and transcriptomic analyses. *Nat. Rev. Genet.* **2012**, *13*, 227–232, doi:10.1038/nrg3185.

34. Johnson, T.N.; Tanner, M.S.; Taylor, C.J.; Tucker, G.T. Enterocytic CYP3A4 in a paediatric population: developmental changes and the effect of coeliac disease and cystic fibrosis. *Br J Clin Pharmacol* **2001**, *51*, 451–460.

35. de Wildt, S.N.; Kearns, G.L.; Hop, W.C.J.; Murry, D.J.; Abdel-Rahman, S.M.; van den Anker, J.N. Pharmacokinetics and metabolism of oral midazolam in preterm infants. *Br J Clin Pharmacol* **2002**, *53*, 390–392, doi:10.1046/j.1365-2125.2002.01223.x.

36. Brussee, J.M.; Yu, H.; Krekels, E.H.J.; de Roos, B.; Brill, M.J.E.; van den Anker, J.N.; Rostami-Hodjegan, A.; de Wildt, S.N.; Knibbe, C.A.J. First-Pass CYP3A-Mediated Metabolism of Midazolam in the Gut Wall and Liver in Preterm Neonates. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* **2018**, *7*, 374–383, doi:10.1002/psp4.12295.

37. van Groen, B.D.; Krekels, E.H.J.; Mooij, M.G.; van Duijn, E.; Vaes, W.H.J.; Windhorst, A.D.; van Rosmalen, J.; Hartman, S.J.F.; Hendrikse, N.H.; Koch, B.C.P.; et al. The Oral Bioavailability and Metabolism of Midazolam in Stable Critically Ill Children: A Pharmacokinetic Microtracing Study. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2020**, doi:10.1002/cpt.1890.

38. Chen, Y.-T.; Trzoss, L.; Yang, D.; Yan, B. Ontogenic expression of human carboxylesterase-2 and cytochrome P450 3A4 in liver and duodenum: postnatal surge and organ-dependent regulation. *Toxicology* **2015**, *330*, 55–61, doi:10.1016/j.tox.2015.02.007.

39. Wells, T.G.; Blowey, D.L.; Sullivan, J.E.; Blumer, J.; Sherbotie, J.R.; Song, S.; Rohatagi, S.; Heyrman, R.; Salazar, D.E. Pharmacokinetics of olmesartan medoxomil in pediatric patients with hypertension. *Paediatr Drugs* **2012**, *14*, 401–409, doi:10.2165/11631450-000000000-00000.

40. Schaefer, F.; van de Walle, J.; Zurowska, A.; Gimpel, C.; van Hoeck, K.; Drozd, D.; Montini, G.; Bagdasarova, I.V.; Sorof, J.; Sugg, J.; et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of candesartan cilexetil in hypertensive children from 1 to less than 6 years of age. *J. Hypertens.* **2010**, *28*, 1083–1090, doi:10.1097/HJH.0b013e328336b86b.

41. Laizure, S.C.; Herring, V.; Hu, Z.; Witbrodt, K.; Parker, R.B. The role of human carboxylesterases in drug metabolism: have we overlooked their importance? *Pharmacotherapy* **2013**, *33*, 210–222, doi:10.1002/phar.1194.
42. Bomgaars, L.; Thompson, P.; Berg, S.; Serabe, B.; Aleksic, A.; Blaney, S. Valacyclovir and acyclovir pharmacokinetics in immunocompromised children. *Pediatr Blood Cancer* **2008**, *51*, 504–508, doi:10.1002/pbc.21638.
43. Barbour, A.M.; Gibiansky, L.; Wire, M.B. Population pharmacokinetic modeling and simulation of amprenavir following fosamprenavir/ritonavir administration for dose optimization in HIV infected pediatric patients. *J Clin Pharmacol* **2014**, *54*, 206–214, doi:10.1002/jcph.205.
44. Boucher, F.D.; Modlin, J.F.; Weller, S.; Ruff, A.; Mirochnick, M.; Pelton, S.; Wilfert, C.; McKinney, R.; Crain, M.J.; Elkins, M.M. Phase I evaluation of zidovudine administered to infants exposed at birth to the human immunodeficiency virus. *J. Pediatr.* **1993**, *122*, 137–144, doi:10.1016/s0022-3476(05)83507-3.
45. Rashid, M.; Sarfraz, M.; Arafat, M.; Hussain, A.; Abbas, N.; Sadiq, M.W.; Rasool, M.F.; Bukhari, N.I. Prediction of lisinopril pediatric dose from the reference adult dose by employing a physiologically based pharmacokinetic model. *BMC Pharmacol Toxicol* **2020**, *21*, 56, doi:10.1186/s40360-020-00429-y.
46. Sharma, V.; McNeill, J.H. To scale or not to scale: the principles of dose extrapolation. *Br J Pharmacol* **2009**, *157*, 907–921, doi:10.1111/j.1476-5381.2009.00267.x.
47. Johnson, T.N. Modelling approaches to dose estimation in children. *Br J Clin Pharmacol* **2005**, *59*, 663–669, doi:10.1111/j.1365-2125.2005.02429.x.
48. Wade, C.I.; Martinez, T. Young's Rule. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island (FL), 2020.
49. Delgado, B.J.; Bajaj, T. Clark's Rule. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island (FL), 2020.
50. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social Prevalencia de sobrepeso y obesidad en España en el informe “The heavy burden of obesity” (OCDE 2019) y en otras fuentes de datos. **2019**, 9.
51. Kendrick, J.G.; Carr, R.R.; Ensom, M.H.H. Pharmacokinetics and drug dosing in obese children. *J Pediatr Pharmacol Ther* **2010**, *15*, 94–109.
52. Matson, K.L.; Horton, E.R.; Capino, A.C.; Advocacy Committee for the Pediatric Pharmacy Advocacy Group Medication Dosage in Overweight and Obese Children. *J Pediatr Pharmacol Ther* **2017**, *22*, 81–83, doi:10.5863/1551-6776-22.1.81.

53. Schrier, L.; Hadjipanayis, A.; Stiris, T.; Ross-Russell, R.I.; Valiulis, A.; Turner, M.A.; Zhao, W.; De Cock, P.; de Wildt, S.N.; Allegaert, K.; et al. Off-label use of medicines in neonates, infants, children, and adolescents: a joint policy statement by the European Academy of Paediatrics and the European society for Developmental Perinatal and Pediatric Pharmacology. *Eur. J. Pediatr.* **2020**, *179*, 839–847, doi:10.1007/s00431-019-03556-9.
54. European Medicines Agency Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children Available online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/evidence-harm-label-unlicensed-medicines-children\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/evidence-harm-label-unlicensed-medicines-children_en.pdf) (accessed on Jul 2, 2019).
55. Publications Office of the European Union Study on off-label use of medicinal products in the European Union: report. Available online: <http://op.europa.eu/es/publication-detail/-/publication/ecf85518-d376-11e9-b4bf-01aa75ed71a1/language-en/format-PDF> (accessed on Aug 12, 2020).
56. García-López, I.; Fuentes-Ríos, J.E.; Manrique-Rodríguez, S.; M Fernández-Llamazares, C. Off-label and unlicensed drug use: Results from a pilot study in a pediatric intensive care unit. *An Pediatr (Barc)* **2017**, *86*, 28–36, doi:10.1016/j.anpedi.2016.01.026.
57. Center for Drug Evaluation and Research. Food and Drug Administration Exposure-Response Relationships — Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications Available online: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/exposure-response-relationships-study-design-data-analysis-and-regulatory-applications> (accessed on Sep 14, 2020).
58. European Medicines Agency European medicines agencies network strategy Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/european-medicines-regulatory-network/european-medicines-agencies-network-strategy> (accessed on Aug 17, 2020).
59. Smith, A.M.; Davis, J.M. Challenges and opportunities to enhance global drug development in neonates. *Curr. Opin. Pediatr.* **2017**, *29*, 149–152, doi:10.1097/MOP.0000000000000463.
60. Steven Hirschfeld, A.Z. Brief Selective History of Pediatric Initiatives in the United States of America Available online: <http://archives.who.int/eml/expcom/children/Items/USinitiatives.pdf> (accessed on Jan 19, 2020).
61. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics

- Evaluation and Research (CBER), Food and Drug Administration Guidance for Industry: The Content and Format for Pediatric Use Supplements.
62. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Regulations Requiring Manufacturers to Assess the Safety and Effectiveness of New Drugs and Biological Products in Pediatric Patients; Final Rule.
63. Zisowsky, J.; Krause, A.; Dingemans, J. Drug Development for Pediatric Populations: Regulatory Aspects. *Pharmaceutics* **2010**, *2*, 364–388, doi:10.3390/pharmaceutics2040364.
64. European Medicines Agency The European paediatric initiative: History of the Paediatric Regulation (EMA/1967/04 Rev 1).
65. Parlamento Europeo y Consejo Reglamento (CE) nº 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico y por el que se modifican el Reglamento (CEE) nº 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) nº 726/2004; 2007; Vol. 378;.
66. Parlamento Europeo y Consejo Reglamento (UE) 2019/5 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de diciembre de 2018, que modifica el Reglamento (CE) nº 726/2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos, el Reglamento (CE) nº 1901/2006 sobre medicamentos para uso pediátrico y la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano; 2019; Vol. 378;.
67. O'Brien, F.; Clapham, D.; Krysiak, K.; Batchelor, H.; Field, P.; Caivano, G.; Pertile, M.; Nunn, A.; Tuleu, C. Making Medicines Baby Size: The Challenges in Bridging the Formulation Gap in Neonatal Medicine. *Int J Mol Sci* **2019**, *20*, doi:10.3390/ijms20112688.
68. EMA Paediatric investigation plans Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/paediatric-investigation-plans> (accessed on Nov 3, 2019).
69. Center for Drug Evaluation and Research. Food and Drug Administration Pediatric Study Plans: Content of and Process for Submitting Initial Pediatric Study Plans and Amended Initial Pediatric Study Plans Available online: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pediatric-study-plans-content-and-process-submitting-initial-pediatric-study-plans-and-amended> (accessed on Sep 13, 2020).
70. Food and Drug Administration International Collaboration / Pediatric Cluster. *FDA* **2020**.
71. European Medicines Agency and Paediatric Committee 10-year Report to the

European Commission - General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation 2016.

72. European Medicines Agency Reflection paper: Formulations of choice for the paediatric population Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/formulations-choice-paediatric-population> (accessed on Aug 14, 2020).

73. Committee for medicinal products for human use (CHMP); Paediatric Committee (PDCO) Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use Available online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use_en.pdf) (accessed on Dec 18, 2019).

74. Harris, D.; Hermans, E.; Klein, S.; Wagner-Hattler, L.; Walsh, J. Age-appropriate solid oral formulations for pediatric applications with a focus on multiparticulates and minitablets: Summary of September 2019 EuPFI workshop. *Eur J Pharm Biopharm* **2020**, *153*, 222–225, doi:10.1016/j.ejpb.2020.06.012.

75. Thabet, Y.; Klingmann, V.; Breitzkreutz, J. Drug Formulations: Standards and Novel Strategies for Drug Administration in Pediatrics. *J Clin Pharmacol* **2018**, *58 Suppl 10*, S26–S35, doi:10.1002/jcph.1138.

76. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad Guía de Buenas Prácticas de Preparación de medicamentos en servicios de Farmacia Hospitalaria Available online: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf> (accessed on Aug 30, 2020).

77. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition Commentary on breastfeeding and infant formulas, including proposed standards for formulas. *Pediatrics* **1976**, *57*, 278–285.

78. Pearson, F.; Johnson, M.J.; Leaf, A.A. Milk osmolality: does it matter? *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **2013**, *98*, F166-169, doi:10.1136/adc.2011.300492.

79. Miyake, H.; Chen, Y.; Koike, Y.; Hock, A.; Li, B.; Lee, C.; Zani, A.; Pierro, A. Osmolality of enteral formula and severity of experimental necrotizing enterocolitis. *Pediatr. Surg. Int.* **2016**, *32*, 1153–1156, doi:10.1007/s00383-016-3998-7.

80. Shulhan, J.; Dicken, B.; Hartling, L.; Larsen, B.M. Current Knowledge of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants and the Impact of Different Types of Enteral Nutrition Products. *Adv Nutr* **2017**, *8*, 80–91, doi:10.3945/an.116.013193.

81. Neu, J.; Walker, W.A. Necrotizing enterocolitis. *N. Engl. J. Med.* **2011**, *364*, 255–264, doi:10.1056/NEJMra1005408.

82. Samuels, N.; van de Graaf, R.A.; de Jonge, R.C.J.; Reiss, I.K.M.; Vermeulen, M.J. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. *BMC Pediatr* **2017**, *17*, 105, doi:10.1186/s12887-017-0847-3.
83. Preis, M. Orally Disintegrating Films and Mini-Tablets—Innovative Dosage Forms of Choice for Pediatric Use. *AAPS PharmSciTech* **2015**, *16*, 234–241, doi:10.1208/s12249-015-0313-1.
84. Zajicek, A.; Fossler, M.J.; Barrett, J.S.; Worthington, J.H.; Ternik, R.; Charkoftaki, G.; Lum, S.; Breitreutz, J.; Baltezor, M.; Macheras, P.; et al. A report from the pediatric formulations task force: perspectives on the state of child-friendly oral dosage forms. *AAPS J* **2013**, *15*, 1072–1081, doi:10.1208/s12248-013-9511-5.
85. Pramod, GL; Reddy, KS; Reddy, JD Global regulatory perspective of bulk pharmaceutical excipients. *Pharmaceutical Reviews* **2010**, *8*, (3).
86. García-Arieta, A. Interactions between active pharmaceutical ingredients and excipients affecting bioavailability: impact on bioequivalence. *Eur J Pharm Sci* **2014**, *65*, 89–97, doi:10.1016/j.ejps.2014.09.004.
87. Alejandro Ruiz Picazo Influencia de los excipientes en la biodisponibilidad oral, Universidad Miguel Hernández de Elche, 2019.
88. Salunke, S.; Giacoia, G.; Tuleu, C. The STEP (safety and toxicity of excipients for paediatrics) database. Part 1-A need assessment study. *Int J Pharm* **2012**, *435*, 101–111, doi:10.1016/j.ijpharm.2012.05.004.
89. Salunke, S.; Brandys, B.; Giacoia, G.; Tuleu, C. The STEP (Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics) database: part 2 - the pilot version. *Int J Pharm* **2013**, *457*, 310–322, doi:10.1016/j.ijpharm.2013.09.013.
90. Garcia-Palop, B.; Movilla Polanco, E.; Cañete Ramirez, C.; Cabañas Poy, M.J. Harmful excipients in medicines for neonates in Spain. *Int J Clin Pharm* **2016**, *38*, 238–242, doi:10.1007/s11096-016-0277-6.
91. Esteban Valverde Molina *Farmacia Hospitalaria Pediátrica*; 2011; ISBN 978-84-7592-740-4.
92. Meyers, R.S.; Thackray, J.; Matson, K.L.; McPherson, C.; Lubsch, L.; Hellinga, R.C.; Hoff, D.S. Key Potentially Inappropriate Drugs in Pediatrics: The KIDs List. *J Pediatr Pharmacol Ther* **2020**, *25*, 175–191, doi:10.5863/1551-6776-25.3.175.
93. European Medicines Agency Reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/reporting-physiologically-based-pharmacokinetic-pbpk>

modelling-simulation (accessed on Sep 14, 2020).

94. Center for Drug Evaluation and Research. Food and Drug Administration Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses — Format and Content Guidance for Industry Available online: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/physiologically-based-pharmacokinetic-analyses-format-and-content-guidance-industry> (accessed on Sep 14, 2020).

95. Amidon, G.L.; Lennernäs, H.; Shah, V.P.; Crison, J.R. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm. Res.* **1995**, *12*, 413–420.

96. Kasim, N.A.; Whitehouse, M.; Ramachandran, C.; Bermejo, M.; Lennernäs, H.; Hussain, A.S.; Junginger, H.E.; Stavchansky, S.A.; Midha, K.K.; Shah, V.P.; et al. Molecular properties of WHO essential drugs and provisional biopharmaceutical classification. *Mol. Pharm.* **2004**, *1*, 85–96.

97. Álvarez, I.G.; Pérez, M.Á.C.; Sanz, M. del V.B. *Metodologías Biofarmacéuticas en el Desarrollo de Medicamentos*; Universidad Miguel Hernández, 2015; ISBN 978-84-16024-16-2.

98. Lennernäs, H.; Ahrenstedt, O.; Hällgren, R.; Knutson, L.; Ryde, M.; Paalzow, L.K. Regional jejunal perfusion, a new in vivo approach to study oral drug absorption in man. *Pharm. Res.* **1992**, *9*, 1243–1251, doi:10.1023/a:1015888813741.

99. Butler, J.; Dressman, J. The developability classification system: application of biopharmaceutics concepts to formulation development Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20821390/> (accessed on Sep 16, 2020).

100. Tsume, Y.; Mudie, D.M.; Langguth, P.; Amidon, G.E.; Amidon, G.L. The Biopharmaceutics Classification System: subclasses for in vivo predictive dissolution (IPD) methodology and IVIVC. *Eur J Pharm Sci* **2014**, *57*, 152–163, doi:10.1016/j.ejps.2014.01.009.

101. Martin, A.N.; Sinko, P.J.; Singh, Y. *Martin's physical pharmacy and pharmaceutical sciences: physical chemical and biopharmaceutical principles in the pharmaceutical sciences*; Lippincott Williams & Wilkins: Baltimore, MD, 2011; ISBN 978-0-7817-9766-5.

102. Shah, V.P.; Amidon, G.L. G.L. Amidon, H. Lennernas, V.P. Shah, and J.R. Crison. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability, *Pharm Res* *12*, 413–420, 1995—Backstory of BCS. *AAPS J* **2014**, *16*, 894–898, doi:10.1208/s12248-014-9620-9.

103. European Medicines Agency ICH M9 on biopharmaceutics classification system based biowaivers Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-m9->



biopharmaceutics-classification-system-based-biowaivers (accessed on Sep 17, 2020).

104. Sugano, K.; Kansy, M.; Artursson, P.; Avdeef, A.; Bendels, S.; Di, L.; Ecker, G.F.; Faller, B.; Fischer, H.; Gerebtzoff, G.; et al. Coexistence of passive and carrier-mediated processes in drug transport. *Nat Rev Drug Discov* **2010**, *9*, 597–614, doi:10.1038/nrd3187.

105. Winiwarter, S.; Bonham, N.M.; Ax, F.; Hallberg, A.; Lennernäs, H.; Karlén, A. Correlation of human jejunal permeability (in vivo) of drugs with experimentally and theoretically derived parameters. A multivariate data analysis approach. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4939–4949, doi:10.1021/jm9810102.

106. Center for Drug Evaluation and Research. Food and Drug Administration Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. Guidance for Industry Available online: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/waiver-vivo-bioavailability-and-bioequivalence-studies-immediate-release-solid-oral-dosage-forms> (accessed on Sep 17, 2020).

107. Takagi, T.; Ramachandran, C.; Bermejo, M.; Yamashita, S.; Yu, L.X.; Amidon, G.L. A provisional biopharmaceutical classification of the top 200 oral drug products in the United States, Great Britain, Spain, and Japan. *Mol. Pharm.* **2006**, *3*, 631–643, doi:10.1021/mp0600182.

108. Gandhi, S.V.; Rodriguez, W.; Khan, M.; Polli, J.E. Considerations for a Pediatric Biopharmaceutics Classification System (BCS): application to five drugs. *AAPS PharmSciTech* **2014**, *15*, 601–611, doi:10.1208/s12249-014-0084-0.

109. Elder, D.P.; Holm, R.; Kuentz, M. Medicines for Pediatric Patients- Biopharmaceutical, Developmental, and Regulatory Considerations. *J Pharm Sci* **2017**, *106*, 950–960, doi:10.1016/j.xphs.2016.12.018.

110. Batchelor, H.; European Paediatric Formulation Initiative (EUPFI) Paediatric biopharmaceutics classification system: current status and future decisions. *Int J Pharm* **2014**, *469*, 251–253, doi:10.1016/j.ijpharm.2014.02.046.

111. Shawahna, R. Pediatric Biopharmaceutical Classification System: Using Age-Appropriate Initial Gastric Volume. *AAPS J* **2016**, *18*, 728–736, doi:10.1208/s12248-016-9885-2.

112. Bhatt-Mehta, V.; Hammoud, H.; Amidon, G.L. A Proposed Pediatric Biopharmaceutical Classification System for Medications for Chronic Diseases in Children. *Eur J Pharm Sci* **2020**, 105437, doi:10.1016/j.ejps.2020.105437.

113. Initiative to Standardize Compounding of Oral Liquids. Michigan Collaborative

Standardization of Compounded Oral Liquids Available online: <https://mipedscompounds.org/> (accessed on Sep 26, 2020).

114. Martir, J.; Flanagan, T.; Mann, J.; Fotaki, N. BCS-based biowaivers: extension to paediatrics. *Eur J Pharm Sci* **2020**, 105549, doi:10.1016/j.ejps.2020.105549.

115. Ruiz-Picazo, A.; Lozoya-Agullo, I.; González-Álvarez, I.; Bermejo, M.; González-Álvarez, M. Effect of excipients on oral absorption process according to the different gastrointestinal segments. *Expert Opin Drug Deliv* **2020**, doi:10.1080/17425247.2020.1813108.

116. World Health Organization WHO | WHO Model Lists of Essential Medicines Available online: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/> (accessed on Jun 19, 2017).

117. Food and Drug Administration Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations Available online: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm> (accessed on Jul 1, 2019).

118. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios CIMA - Centro de información de medicamentos Available online: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> (accessed on Jul 1, 2019).

119. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency of United Kingdom electronic Medicines Compendium (eMC) Available online: <https://www.medicines.org.uk/emc/> (accessed on Jul 1, 2019).

120. Vidal Vademecum International Vademecum Available online: <https://www.vademecum.es/equivalencia> (accessed on Jul 1, 2019).

121. World Health Organization ATC/DDD Classification System Available online: [http://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit\\_methodology\\_history/en/](http://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit_methodology_history/en/) (accessed on Oct 29, 2019).

122. World Health Organization *WHO Model Formulary for Children*; 2010; ISBN 978 92 4 159932 0.

123. *WHO Model Prescribing Information: Drugs Used in Parasitic Diseases*; Second Edition.; World Health Organization, 1995; ISBN 978-92-4-140104-3.

124. The WHO Child Growth Standards Available online: <http://www.who.int/childgrowth/standards/en/> (accessed on Mar 4, 2016).

125. Stature-for-age and Weight-for-age percentiles. 2 to 20 years: Boys. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Available online: <http://www.cdc.gov/growthcharts>.

126. Mosteller, R.D. Simplified calculation of body-surface area. *N. Engl. J. Med.* **1987**, *317*, 1098, doi:10.1056/NEJM198710223171717.
127. The International Pharmacopoeia Fifth Edition. WHO Available online: <http://apps.who.int/phint/en/p/docf/> (accessed on May 23, 2016).
128. Budavari, S. *The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals*; 13th edition.; Merck: Whitehouse Station, NJ, 2001; ISBN 978-0-911910-13-1.
129. Chemicalize by ChemAxon Available online: <https://chemicalize.com/#/calculation> (accessed on Oct 20, 2016).
130. British Medical Association *BNF for Children (BNFC) 2011-2012: Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, British Medical Association*; Pharmaceutical Press, 2011;
131. Doluisio, J.T.; Billups, N.F.; Dittert, L.W.; Sugita, E.T.; Swintosky, J.V. Drug absorption. I. An in situ rat gut technique yielding realistic absorption rates. *J Pharm Sci* **1969**, *58*, 1196–1200.
132. Tuğcu-Demiröz, F.; Gonzalez-Alvarez, I.; Gonzalez-Alvarez, M.; Bermejo, M. Validation of phenol red versus gravimetric method for water reabsorption correction and study of gender differences in Doluisio's absorption technique. *Eur J Pharm Sci* **2014**, *62*, 105–110, doi:10.1016/j.ejps.2014.05.016.
133. Lozoya-Agullo, I.; González-Álvarez, I.; González-Álvarez, M.; Merino-Sanjuán, M.; Bermejo, M. In Situ Perfusion Model in Rat Colon for Drug Absorption Studies: Comparison with Small Intestine and Caco-2 Cell Model. *J Pharm Sci* **2015**, *104*, 3136–3145, doi:10.1002/jps.24447.
134. Lozoya-Agullo, I.; Gonzalez-Alvarez, I.; Zur, M.; Fine-Shamir, N.; Cohen, Y.; Markovic, M.; Garrigues, T.M.; Dahan, A.; Gonzalez-Alvarez, M.; Merino-Sanjuán, M.; et al. Closed-Loop Doluisio (Colon, Small Intestine) and Single-Pass Intestinal Perfusion (Colon, Jejunum) in Rat-Biophysical Model and Predictions Based on Caco-2. *Pharm. Res.* **2017**, *35*, 2, doi:10.1007/s11095-017-2331-z.
135. Lozoya-Agullo, I.; Zur, M.; Fine-Shamir, N.; Markovic, M.; Cohen, Y.; Porat, D.; González-Álvarez, I.; González-Álvarez, M.; Merino-Sanjuán, M.; Bermejo, M.; et al. Investigating drug absorption from the colon: Single-pass vs. Doluisio approaches to in-situ rat large-intestinal perfusion. *Int J Pharm* **2017**, *527*, 135–141, doi:10.1016/j.ijpharm.2017.05.018.
136. Batchelor, H.K.; Marriott, J.F. Formulations for children: problems and solutions. *Br J Clin Pharmacol* **2015**, *79*, 405–418.
137. Maharaj, A.R.; Edginton, A.N.; Fotaki, N. Assessment of Age-Related Changes in

Pediatric Gastrointestinal Solubility. *Pharm. Res.* **2016**, *33*, 52–71, doi:10.1007/s11095-015-1762-7.

138. Castro, S.G.; Bruni, S.S.; Lanusse, C.E.; Allemandi, D.A.; Palma, S.D. Improved albendazole dissolution rate in pluronic 188 solid dispersions. *AAPS PharmSciTech* **2010**, *11*, 1518–1525, doi:10.1208/s12249-010-9517-6.

139. Pubchem BENZNIDAZOLE | C12H12N4O3 - PubChem Available online: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/benznidazole> (accessed on Feb 8, 2017).

140. Maximiano, F.P.; Costa, G.H.Y.; Souza, J. de; Cunha-Filho, M.S.S. da Caracterização físico-química do fármaco antichagásico benznidazol. *Química Nova* **2010**, *33*, 1714–1719, doi:10.1590/S0100-40422010000800018.

141. Takano, R.; Sugano, K.; Higashida, A.; Hayashi, Y.; Machida, M.; Aso, Y.; Yamashita, S. Oral absorption of poorly water-soluble drugs: computer simulation of fraction absorbed in humans from a miniscale dissolution test. *Pharm. Res.* **2006**, *23*, 1144–1156, doi:10.1007/s11095-006-0162-4.

142. Trastullo, R.; Dolci, L.S.; Passerini, N.; Albertini, B. Development of flexible and dispersible oral formulations containing praziquantel for potential schistosomiasis treatment of pre-school age children. *Int J Pharm* **2015**, *495*, 536–550, doi:10.1016/j.ijpharm.2015.09.019.

143. Proguanil Available online: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01131> (accessed on Feb 21, 2017).

144. Van Den Abeele, J.; Rayyan, M.; Hoffman, I.; Van de Vijver, E.; Zhu, W.; Augustijns, P. Gastric fluid composition in a paediatric population: Age-dependent changes relevant for gastrointestinal drug disposition. *Eur J Pharm Sci* **2018**, *123*, 301–311, doi:10.1016/j.ejps.2018.07.022.

145. Del Moral Sanchez, J.M.; Gonzalez-Alvarez, I.; Cerda-Revert, A.; Gonzalez-Alvarez, M.; Navarro-Ruiz, A.; Amidon, G.L.; Bermejo, M. Biopharmaceutical optimization in neglected diseases for paediatric patients by applying the provisional paediatric biopharmaceutical classification system. *Br J Clin Pharmacol* **2018**, *84*, 2231–2241, doi:10.1111/bcp.13650.

146. delMoral-Sanchez, J.-M.; Gonzalez-Alvarez, I.; Gonzalez-Alvarez, M.; Navarro, A.; Bermejo, M. Classification of WHO Essential Oral Medicines for Children Applying a Provisional Pediatric Biopharmaceutics Classification System. *Pharmaceutics* **2019**, *11*, 567, doi:10.3390/pharmaceutics11110567.

147. Dahan, A.; Miller, J.M.; Amidon, G.L. Prediction of solubility and permeability

- class membership: provisional BCS classification of the world's top oral drugs. *AAPS J* **2009**, *11*, 740–746, doi:10.1208/s12248-009-9144-x.
148. Tanaka, Y.; Goto, T.; Kataoka, M.; Sakuma, S.; Yamashita, S. Impact of Luminal Fluid Volume on the Drug Absorption After Oral Administration: Analysis Based on In Vivo Drug Concentration-Time Profile in the Gastrointestinal Tract. *J Pharm Sci* **2015**, *104*, 3120–3127, doi:10.1002/jps.24433.
149. Ichijo, K.; Oda, R.; Ishihara, M.; Okada, R.; Moteki, Y.; Funai, Y.; Horiuchi, T.; Kishimoto, H.; Shirasaka, Y.; Inoue, K. Osmolality of Orally Administered Solutions Influences Luminal Water Volume and Drug Absorption in Intestine. *J Pharm Sci* **2017**, *106*, 2889–2894, doi:10.1016/j.xphs.2017.04.030.
150. Bermejo, M.; Merino, V.; Garrigues, T.M.; Pla Delfina, J.M.; Mulet, A.; Vizet, P.; Trouiller, G.; Mercier, C. Validation of a biophysical drug absorption model by the PATQSAR system. *J Pharm Sci* **1999**, *88*, 398–405, doi:10.1021/js980370+.
151. Sánchez-Castaño, G.; Ruíz-García, A.; Bañón, N.; Bermejo, M.; Merino, V.; Freixas, J.; Garrigues, T.M.; Plá-Delfina, J.M. Intrinsic absolute bioavailability prediction in rats based on in situ absorption rate constants and/or in vitro partition coefficients: 6-fluoroquinolones. *J Pharm Sci* **2000**, *89*, 1395–1403.



# **ANEXO: COMPENDIO DE TRABAJOS**

---





# ANEXO: COMPENDIO DE TRABAJOS

A continuación, se encuentra el compendio de trabajos publicados separados en tres módulos, desde el más general al más específico:

**Módulo 1.** *La carencia de medicamentos apropiados para pediatría*

- Availability of authorizations from EMA and FDA for age-appropriate medicines contained in the WHO Essential Medicines List for Children 2019.

**Módulo 2.** *Diseño de un Sistema de Clasificación Biofarmacéutica Pediátrico*

- Biopharmaceutical optimization in neglected diseases for paediatric patients by applying the provisional paediatric biopharmaceutical classification system.
- Classification of WHO Essential Oral Medicines for Children Applying a Provisional Pediatric Biopharmaceutics Classification System.

**Módulo 3.** *Influencia de la osmolaridad de la formulación en la permeabilidad del fármaco administrado*

- Impact on intestinal permeability of pediatric hyperosmolar formulations after dilution: Studies with rat perfusion method.



**MÓDULO 1.**

**LA CARENCIA DE MEDICAMENTOS APROPIADOS PARA PEDIATRÍA**

**Availability of authorizations from EMA and FDA for age-appropriate medicines  
contained in the WHO Essential Medicines List for Children 2019**

delMoral-Sanchez JM, Gonzalez-Alvarez I, Gonzalez-Alvarez M, Navarro A, , Bermejo M.

**Pharmaceutics:** Pharmaceutics. 2020 Apr 1;12(4):316.

**DOI:** 10.3390/pharmaceutics12040316.



## **ABSTRACT**

Lack of age-appropriate commercially drug products availability is a common problem in pediatric therapeutics; this population needs improved and safer drug delivery. In addition, biopharmaceutic aspects, dosage requirements, and swallowing abilities demand pediatric forms different to adult formulations. The objective of this study was to evaluate the authorization availability from United States Food and Drug Administration (FDA) and European Medicines Agency (EMA) of oral essential medicines for children and analyze its age-appropriateness for oral administration in children. All oral drugs from 7th List of Essential Medicines for Children by World Health Organization (WHO) were selected. Availability of commercial drug products was collected from OrangeBook, Spanish drug product catalogue, British electronic Medicines Compendium, and the International Vademecum. Tablets, effervescent tablets, and capsules were considered as not age-appropriate forms. Liquid forms, powder for oral suspension, mini tablets, granules, and soluble films were considered as age-appropriate forms due to their flexibility. More than 80% of the studied drugs possess a commercial authorization in oral forms in both EMA and FDA. Nevertheless, around 50% of these formulations are not age-appropriate for most pediatric groups. This study shows the lack of age-appropriate medicines for children. More efforts are needed to improve development and approval of pediatric medicines.

## **Keywords**

Commercial availability

Pediatrics

Age appropriate

Pharmaceutical preparations

Safety

Regulatory

## INTRODUCTION

Nowadays, formulation research and development in the pediatric area remains essential and is required [1,2]. Governments allocate considerable efforts to promote the availability of age-appropriate, safe, and effective pediatric medicines by regulatory incentives [3,4]. Most drugs are often not appropriate for pediatrics due to the drug dosage form (tablets or capsules) and strengths. A lack of medicines specifically developed for children may be managed by preparing medicines extemporaneously or by manipulating dosage forms designed for adults, e.g., splitting tablets, crushing, and administering with food or liquid. Children cannot be considered small adults because of pharmacokinetic, pharmacodynamics, physiological, and anatomical differences.

Physiological aspects like the pH of the gastrointestinal tract [5,6] or expression of drug-metabolizing enzymes and transporters [7] are major facts for oral drug absorption and can alter the bioavailability of the administered drug [8]. These facts change with age and appear to be necessary to develop age-appropriate formulations. In respect with drug administration, children have different capabilities from adults, such as palatability or swallowing facility.

Marketed formulations are intended for adults predominantly, so pharmaceutical compounding and manipulations are often necessary, such as crushing tablets, dispersing content capsule or crushed tablets in liquid excipients, or using parenteral formulation for oral administration [9,10].

In connection with appropriate drug dosage forms for oral administration, the most suitable forms are syrups, oral solutions, or suspensions. They ensure the administration of different doses with a single medicine and the possibility of mixing them with food or beverages [11,12].

Nowadays, new solid oral formulations are emerging [13]. These novel pediatric specific formulations include: Mini tablets, oral-soluble films, oral powders and granulates, orally disintegrating tablets, chewable tablets, scored tablets, and sprinkle capsules [14]. New solid oral forms could be age appropriate if the flexibility of dosing can be achieved and may avoid the use of harmful excipients and palatability issues for liquid medicines.

Apart from the lack of age-appropriate medicines, there is almost a total absence of medicines approved for neonates and common formulations are used because there are no suitable alternatives [4].

World Health Organization (WHO) Essential Medicines List for children (EMLc) considers the efficacious, cost-effective, and safest drugs for priority pediatric pathologies for a basic healthcare system [15]. Listed drugs with immediate release oral forms from 7th Edition (2019) of EMLc were selected to examine the authorization availability of age-appropriate medicines from the European Medicines Agency (EMA) and United States Food and Drug Administration (FDA).

## **MATERIALS AND METHODS**

All drugs with an available oral administration route from 7th List of Essential Medicines for Children [15] were selected.

Drug products' information from FDA was collected in July of 2019 from OrangeBook [16]. Information from EMA was listed from Spanish drug product catalogue (CIMA) [17], British electronic Medicines Compendium (eMC) [18], and the International Vademecum [19] due to these databases being public access formularies. International Vademecum was selected because it is a database with data from the member countries of EMA.

Selected drugs were classified into orally available if the drug is commercially available in any drug dosage form of oral administration.

Solid dosage forms like tablets, effervescent tablets, or capsules were considered as not age-appropriate forms for pediatrics due to their poor versatility for dosage administration. In the present study, pediatric age range was considered as 0 to 12 years because it is the contemplated age range in EMLc.

Drug dosage forms like syrups, oral solutions or suspensions, chewable tablets for pediatrics, granules, oral-soluble films, minitables, or powder for oral suspension were assigned to age-appropriate forms for pediatric population. Furthermore, the first authorization year in FDA and EMA of age-appropriate forms was included.

Additionally, selected drugs were classified into WHO Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system (first level—anatomical main group), the recommended system by WHO for international drug utilization studies [20,21], and an intragroup analysis was done about drugs with age-appropriate forms.

The percentages of several analyses were the result of the following equations:

$$\% \text{ availability} = (\text{orally commercial drugs available}) / (\text{selected drugs}) \quad (1)$$

$$\% \text{ age-appropriate} = (\text{drugs with oral pediatric age-appropriate form}) / (\text{orally commercial drugs available}), \quad (2)$$

$$\% \text{ age-appropriate (per therapeutic group)} = (\text{drugs with oral pediatric age-appropriate form from therapeutic group x}) / (\text{drugs within therapeutic group x}). \quad (3)$$

## RESULTS

### Availability and Suitability of Oral Formulations

Table A1 shows all 149 drugs included as essential medicines in children for oral administration and its classification as commercially available or age-appropriate oral formulation for pediatrics in EMA or FDA. Additionally, new solid oral forms and age-appropriate forms that emerged in order to meet requirements years after their first authorization are highlighted.

Figure 1 shows the authorization availability of orally commercial forms both in EMA and FDA. Figure 2 illustrates the age appropriateness of the orally commercial formulations both in EMA and FDA.

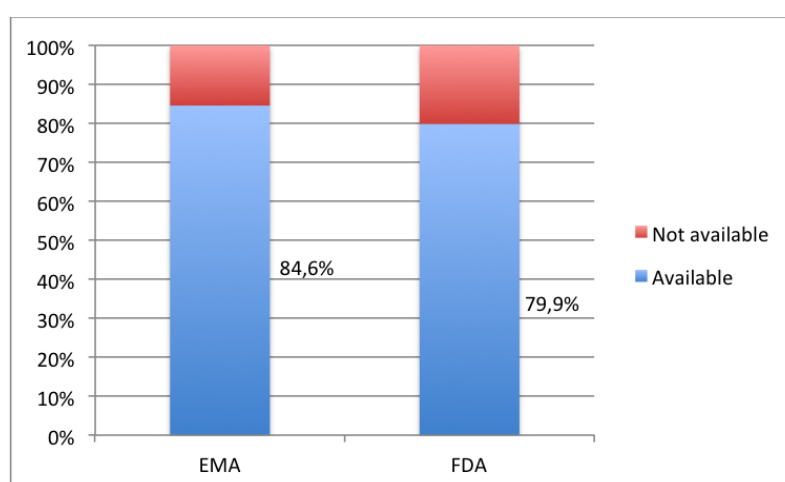


Figure 1. Percentage of oral dosage forms in Essential Medicines List for children (EMLc) 2019 listed as authorized medicines by European Medicines Agency (EMA) and United States Food and Drug Administration (FDA).



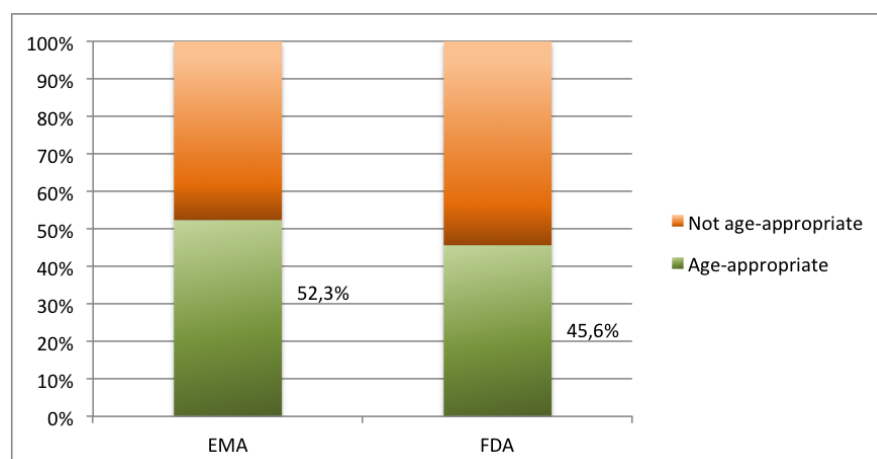


Figure 2. Percentage of oral dosage forms in EMLc 2019 listed as authorized age-appropriate medicines by EMA and FDA.

### Therapeutic Class Distribution

Figure 3 shows the therapeutic class distribution by the ATC Classification System regarding the analysis per groups, Therapeutic classes to which the selected oral drugs belong were: A: Alimentary tract and metabolism; B: Blood and blood forming organs; C: Cardiovascular system; H: Systemic Hormonal preparations; J: Anti-infective for systemic use; L: Antineoplastic and immunomodulation agents; M: Muscular-skeletal system; N: Nervous system; P: Antiparasitic products; R: Respiratory system; and V: Various.

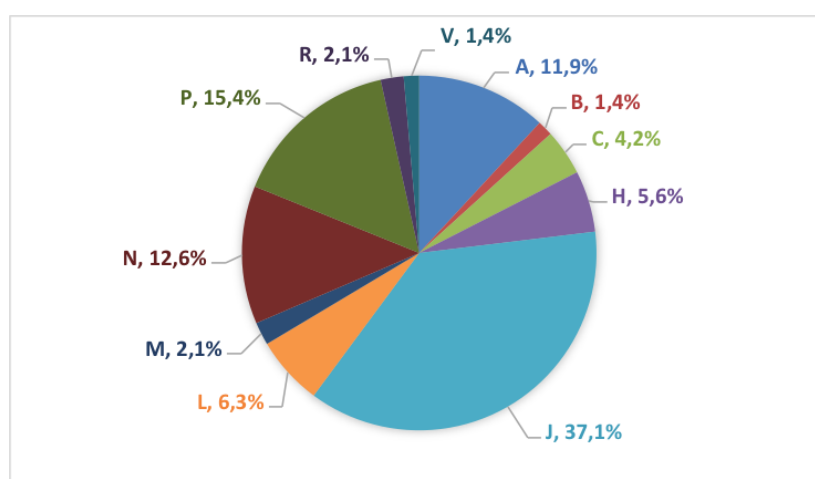


Figure 3. Percentage of oral drugs listed in EMLc by Anatomical Therapeutic Chemical (ATC).

Figure 4 shows the percentage of the age appropriateness of available drugs with respect to ATC classes.

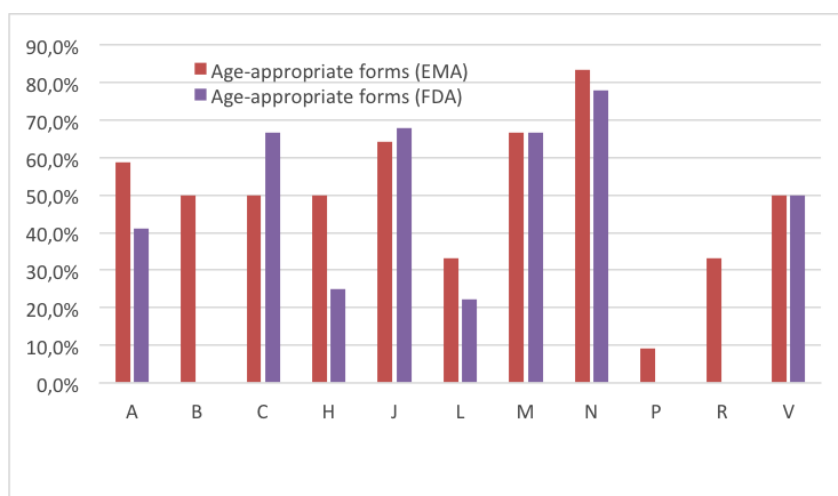


Figure 4. Comparison of the availability of authorized oral age-appropriate dosage forms within therapeutic (ATC) classes.

## DISCUSSION

Specific development of drug products for pediatrics has been inappropriate because of the lower prevalence of diseases in children in comparison with adults, and also relates to commercial reward. The scarcity of resources with regard to pediatric pharmacotherapy is an acknowledged gap by worldwide governments and regulatory agencies [22]. The first step was taken in 1970s when FDA stated that most prescription drugs were administered empirically and it called for innovative programs to provide pediatric information [23] and recognized that excluding children from clinical trials was an unethical fact and could create risk situations [4]. Since then, many useful efforts have been devoted to promoting research in pediatric pharmacotherapy. Even now, more than 40 years later, age-appropriate medicines for children are still not available. In the present study, only drugs from the List of Essential Medicines for Children of WHO were analyzed, but there are considerably more drugs to analyze that are also not available and are used in off-label conditions.

The commercial availability of oral forms of selected drugs proved to be high (84.6% in EMA vs. 79.9% in FDA) (Figure 1).

Differences in the formularies or catalogues of all countries that comprise EMA were an identified limitation. The presence of a drug in one of the drug catalogues does not mean that the product is in fact available in all EMA countries. An additional limitation was not being able to access all the official catalogues of the member countries.

Another limitation was that the essential list by WHO is made for worldwide countries, so all drugs listed are perhaps not relevant for all clinical settings. For example, fexinidazole is an antiparasitic drug indicated for African Chagas without authorization available in the FDA nor in EMA (Table A1). There are several factors that determine the availability of therapies in a region or market, including disease prevalence and an available patient population to complete development.

Highlighted drug forms (Table A1), such as chewable tablets (i.e., Ibuprofen or Lamotrigine), oral-soluble films (i.e., Ondansetron), or prolonged release granules (i.e., Valproic acid), were found as authorized medicines with age-appropriate and innovative forms. Other updated formulations of drugs, such as Propranolol (oral solution 4mg/mL) and Methotrexate (oral solution 2 mg/mL), were found and they were developed to meet special pediatric requirements and pathologies (propranolol for infantile hemangioma and Methotrexate for acute lymphoblastic leukemia and polyarticular juvenile idiopathic arthritis). It should be noted that these new formulations were developed and authorized from 2007, when the EMA legislation took effect and the FDA was more effective, with the formation of the Pediatric Review Committee.

In regard to the ATC class distribution (Figure 3), anti-infective drugs of J class (anti-infective for systemic use) P class (antiparasitic products) constitute the largest group (more than 50%).

It is noteworthy that the extremely lower percentage of age appropriateness of antiparasitic formulations is one of the majority groups (Figure 4). Groups B (blood), P (antiparasitic products), and R (respiratory system) are the ones in the FDA area showing a lack of age-appropriate formulations. Conversely, N class (nervous system) drugs had the highest percentage of age-appropriate forms in both EMA and FDA, followed by J (anti-infective for systemic use) and M (muscular-skeletal system) groups.

Furthermore, the presence of drugs used in the treatment of neglected diseases (21.7% of included drugs) should be noted. While in most cases these are commercially available, very few are age-appropriate dosage forms for pediatric oral administration, as well as posological adjustment. Frequently, formulations are compounded from adult drug

products to avoid the problem, but as explained above, this practice is not considered advisable but unavoidable, and can lead to biopharmaceutical and safety problems [12,24].

Despite the high accessibility of oral drug products, a gap can be identified regarding the suitability of drug dosage forms to pediatrics (52.3% in EMA vs. 45.6% in FDA) (Figure 2). Pediatric populations need maximal dosing flexibility, palatability, and safety [25,26].

Regulatory authorities are aware of the lack of age-appropriate forms and the need to use extemporaneous formulations from active product ingredients or even from manipulation of adult dosage forms as it was recognized in the Reflection Paper: Formulations of choice for the pediatric population by EMEA in 2006 [12]. A potential risk for the consistent performance of those compounded formulations is the effect of excipients on the release, transit, and absorption of low solubility and/or low permeability drugs. The selection of suitable excipients and its age-related safety profiles are especially critical in drug product development and pharmaceutical compounding intended for neonates and young children [27].

Another potential risk, associated with compounding, is the solution osmolality in liquid formulations, which eventually may affect the membrane permeation rate [28]. Any change on absorption could be in particular problematic in drugs with a narrow therapeutic range [25]. The recognition nowadays that excipients could not be “inert” components but have an effect of gastrointestinal motility, permeability, or fluid balance [26,29] is of especial relevance in children due to its rapid developmental changes in intestine physiology and because our knowledge at this level is still scarce [29].

The Biopharmaceutics Classification System (BCS) is a widely evolved and used tool in the development of medicines in adults [30] as well as physiologically based pharmacokinetics (PBPK) modelling and the dissolution test (in vitro) [31]. The development of a pediatric biopharmaceutics classification system (pBCS) could help to identify those drugs for which harmonization of compounded formulas would be advisable [6,28,29] as their absorption rate/extent is particularly sensitive to the effect of excipients on drug solubility, permeability, or the dissolution rate.

## CONCLUSIONS

This quantitative evaluation confirms the need for improvements in drug delivery in pediatrics and the lack of age-appropriate medicines in many therapeutic areas. Currently, real efforts are being made to improve the development and approval of drug products aimed for children because of global requirements. These formulations must be able to adapt to pediatric oral biopharmaceutics and capabilities.

Although it is a difficult task to carry out, this paper calls for suitable pediatric formulations that can be orally administered in an appropriate form based on dose flexibility, swallowability, and palatability. In addition, thinking regarding older products and an attempt to develop age-appropriate medicines, as with the drugs that have already been achieved by new oral solid formulations, should be prioritized.

Table A.1. Authorization availability and pediatric oral age-appropriate forms of EMLc 2019 by WHO. Oral dosage forms in italics are those that are not age appropriate for oral administration. The authorization year of age-appropriate medicines is indicated in parenthesis. Innovative forms and other age-appropriate forms that emerged in order to meet requirements years after their first authorization are shown as underlined>. Age-appr: age-appropriate.

Drug	European Medicines Agency			Food and Drug Administration		
	Oral availability	Age-appr	Formulation	Oral availability	Age-appr	Formulation
Abacavir	yes	yes	oral solution 20 mg/mL (1999)	yes	yes	oral solution 20 mg/mL (1998)
Acetylcysteine	yes	yes	oral solution 20 mg/mL (2000) powder for oral suspension 100, 200 mg (2000) <i>effervescent tablet 600 mg</i>	yes	yes	oral solution 10% and 20% (1989) <i>effervescent tablet 500 mg and 2500 mg</i>
Acetylsalicylic acid	yes	no	<i>tablet 100, 150, 300, 500 mg</i>	yes	no	<i>tablet 500 mg</i> <i>capsule 162.5, 325 mg</i>
Acyclovir	yes	yes	oral suspension 80 mg/mL (1992) <i>tablet 200 - 800 mg</i>	yes	yes	oral suspension 200 mg/5 mL (1989) <i>tablet 50 - 800 mg</i>
Albendazole	yes	no	<i>tablet 400 mg</i>	yes	no	<i>tablet 200 mg</i>
Allopurinol	yes	no	<i>tablet 100, 300 mg</i>	yes	no	<i>tablet 100, 300 mg</i>
Amitriptyline	yes	yes	oral solution 50 mg/mL, 10 mg/mL (2010) <i>tablet 25 - 150 mg</i>	yes	no	<i>tablet 25 - 150 mg</i>
Amodiaquine	no	no	-	no	no	-
Amoxicillin ( <i>*in association with clavulanic acid see clavulanic acid</i> )	yes	yes	oral suspension 250 mg/5 mL (1974) powder for oral suspension 500 mg (1990) <i>tablet 500 mg</i>	yes	yes	oral solution 250 mg/mL and 400 mg/mL (1982) chewable tablet 125, 250 mg (1992) <i>tablet 250, 500 mg</i>
Artesunate	no	no	-	no	no	artemether is available
Ascorbic acid	yes	no	<i>tablet 50, 100, 200 mg</i>	no	no	-
Atazanavir	yes	yes	powder for oral suspension 50 mg (2016) <i>capsule 150, 200, 300 mg</i>	yes	yes	powder for oral suspension 50 mg (2014) <i>capsule 150, 200, 300 mg</i>
Azathioprine	yes	no	<i>tablet 50 mg</i>	yes	no	<i>tablet 50 mg</i>
Azithromycin	yes	yes	oral suspension 200 mg/5 mL (1992) powder for oral suspension 500 mg (1992) <i>tablet 500 mg</i>	yes	yes	oral suspension 200 mg/5 mL (2006) <i>tablet 500 mg</i>
Benznidazole	no	no	-	no	no	-
Caffeine citrate	yes	yes	oral solution 10 mg/mL (2018)	yes	yes	oral solution 10 mg/mL (2000)

Calcium folinate	yes	yes	oral suspension 1 mg/12 mL (1966)	no	no	-
Calcium gluconate	yes	no	<i>effervescent tablet 1000 mg</i>	no	no	-
Carbamazepine	yes	no	<i>tablet 200, 400 mg</i>	yes	yes	oral suspension 100 mg/5 mL (1987) <i>capsule 200 mg</i>
Cefixime	yes	yes	oral suspension 100 mg/5 mL (1993) <i>capsule 200, 400 mg</i>	yes	yes	oral suspension 100 mg/5 mL, 200 mg/5 mL (2007) <i>chewable tablet 100,150, 200 mg</i>
Cephalexin	yes	yes	oral suspension 250 mg/5 mL, 125 mg/5 mL (1996) <i>capsule 500 mg</i>	yes	yes	oral suspension 125 mg/5 mL, 250 mg/5 mL (1987) <i>capsule 750 mg</i>
Chloramphenicol	no	no	-	no	no	-
Chloroquine	yes	no	<i>tablet 250 mg</i>	yes	no	<i>tablet 150, 300 mg</i>
Chlorpromazine	yes	yes	oral solution 40 mg/mL (1955) <i>tablet 25, 100 mg</i>	yes	no	<i>tablet 10 - 200 mg</i>
Cholecalciferol	yes	yes	oral solution 2000 UI/mL (1955)	no	no	-
Ciprofloxacin	yes	yes	oral suspension 100 mg/mL (1999) <i>tablet 250 - 750 mg</i>	yes	yes	oral suspension 250 mg/5 mL, 500 mg/5 mL (1997) <i>tablet 100 - 750 mg</i>
Clarithromycin	yes	yes	oral suspension 125 mg/5 mL, 200 mg/5 mL (2004) <i>tablet 250, 500 mg</i>	yes	yes	oral suspension 125 mg/5 mL, 200 mg/5 mL (2002) <i>tablet 250, 500 mg</i>
Clavulanic acid	yes	yes	oral suspension 100/12.5 mg/mL (1991) powder for oral suspension 500/125 mg and 875/125 mg (1982) <i>tablet 500/125 mg and 875/125 mg</i>	yes	yes	oral suspension (multiple doses) (1984) chewable tablet 200/28.5 mg, 400/57 mg (2005) <i>tablet (250 - 875 mg/125 mg/mL)</i>
Clindamycin	yes	no	<i>capsule 150, 300 mg</i>	yes	yes	oral solution 75 mg/5 mL (1986) <i>capsule 150, 300 mg</i>
Clofazimine	yes	no	<i>capsule 50 mg</i>	yes	no	<i>capsule 50 mg</i>
Cloxacillin	yes	yes	oral suspension 125 mg/5 mL (1965) <i>capsule 500 mg</i>	yes	no	<i>capsule 125, 250, 500 mg</i>
Cyclizine	yes	no	<i>tablet 50 mg</i>	no	no	-
Cyclophosphamide	yes	no	<i>dragee 50 mg</i>	yes	no	<i>capsule 25, 50 mg</i> <i>tablet 25, 50 mg</i>
Cycloserine	yes	no	<i>capsule 250 mg</i>	yes	no	<i>capsule 250 mg</i>
Cyclosporin A	yes	yes	oral solution 100 mg/mL (1983) <i>capsule 25 - 100 mg</i>	yes	yes	oral solution 100 mg/mL (1983) <i>capsule 25 - 100 mg</i>
Dapsone	yes	no	<i>tablet 50, 100 mg</i>	yes	no	<i>tablet 25, 100 mg</i>

Darunavir	yes	yes	oral suspension 100 mg/mL (2007) tablet 75 - 800 mg	yes	yes	oral suspension 100 mg/mL (2011) tablet 75 - 800 mg
Dasatinib	yes	yes	powder for oral suspension 10 mg/mL (2006) tablet 20 - 140 mg	yes	no	tablet 20 - 70 mg
Delamanid	yes	no	tablet 50 mg	no	no	-
Dexamethasone	yes	yes	oral solution 10 mg/5 mL, 20 mg/5 mL (2013) tablet 1, 4, 8 mg	yes	yes	oral solution 1 mg/mL, 0.5 mg/5 mL (1983) tablet 0.5 - 6 mg
Diazepam	yes	yes	oral solution 2 mg/mL (1965) tablet 2 - 25 mg	yes	yes	oral solution 1 mg/mL, 5 mg/mL (1987) tablet 2, 5, 10 mg
Diethylcarbamazine	yes	no	tablet 100 mg	no	no	-
Digoxin	yes	yes	oral solution 0.05 mg/mL (1960) tablet 0.25 mg	yes	yes	oral elixir 0.05 mg/mL (2004) tablet 0.0625 - 0.25 mg
Diloxamide	no	no	-	no	no	-
Docusate sodium	yes	no	capsule 100 mg	no	no	-
Dolutegravir	yes	no	tablet 10 - 50 mg	no	no	tablet 10 - 50 mg
Doxycycline	yes	yes	oral suspension 50 mg/5 mL (1968) tablet 100 mg capsule 100, 200 mg	yes	yes	oral suspension 25 mg/5 mL (before 1982) tablet 50 - 150 mg, capsule 50 - 100 mg
Efavirenz	yes	no	tablet 600 mg capsule 50 - 200 mg	yes	no	tablet 600 mg capsule 50 - 200 mg
Enalapril	yes	no	tablet 2.5 - 20 mg	yes	yes	oral solution 1 mg/mL (2013) tablet 2.5 - 20 mg
Entecavir	yes	yes	oral solution 0.05 mg/mL (2006) tablet 0.5, 1 mg	yes	yes	oral solution 0.05 mg/mL (2005) tablet 0.5, 1 mg
Ethambutol	yes	no	dragee 400 mg	yes	no	tablet 100, 400 mg
Ethionamide	no	no	-	yes	no	tablet 250 mg
Ethosuximide	yes	yes	syrup 250 mg/5 mL (2007) capsule 250 mg	yes	yes	syrup 250 mg/5 mL (2003) capsule 250 mg
Etoposide	yes	no	capsule 50 mg	yes	no	capsule 50 mg
Fexinidazole	no	no	-	no	no	-
Fluconazole	yes	yes	oral suspension 200 mg/5 mL and 40 mg/5 mL, 2 mg/mL (1991) capsule 50 - 200 mg	yes	yes	oral suspension 200 mg/5 mL, 50 mg/5 mL (1993) tablet 50 - 200 mg
Flucytosine	no	no	-	yes	no	capsule 250, 500 mg
Fludrocortisone	yes	no	tablet 0.1mg	yes	no	tablet 0.1 mg
Fluoxetine	yes	yes	oral solution 20 mg/5 mL (2002) tablet 20 mg capsule 20, 60 mg	yes	yes	oral solution 20 mg/5 mL (1991) tablet 10 - 60 mg capsule 10 - 40 mg



Folic acid	yes	yes	oral solution 2.5 mg/mL (2010) tablet 0.4, 5 mg	yes	no	tablet 1 mg
Furosemide	yes	yes	oral solution 20 mg/5 mL and 40 mg/5 mL (1998) tablet 20, 40 mg	yes	yes	oral solution 10 mg/mL, 40 mg/5 mL (1987) tablet 20 - 80 mg
Griseofulvine	yes	no	tablet 125, 250, 500 mg	yes	yes	oral suspension 125 mg/5 mL (2005) tablet 250, 500 mg
Haloperidol	yes	yes	oral solution 2 mg/mL, 1 mg/mL (1994) tablet 10 mg	yes	yes	oral solution 2 mg/mL (1993) tablet 0.5 - 10 mg
Hydrochlorothiazide	yes	no	tablet 25, 50 mg	yes	no	tablet 12.5 - 50 mg capsule 12.5 mg
Hydrocortisone	yes	yes	granule formulation 0.5, 1, 2, 5 mg (2018) tablet 5 - 20 mg	yes	no	tablet 2.5 - 20 mg
Hydroxycarbamide	yes	no	capsule 200 - 500 mg	yes	no	capsule 100 - 1000 mg
Hydroxychloroquine	yes	no	tablet 200 mg	yes	no	tablet 200 mg
Ibuprofen	yes	yes	oral suspension 20 mg/mL, 40 mg/mL (2004) powder for oral suspension 200 - 600 mg (2000) tablet 200 - 600 mg	yes	yes	oral suspension 100 mg/5 mL (1995) chewable tablet 50, 100 mg (1998) tablet 400-800 mg
Imatinib	yes	no	tablet 50, 100, 400 mg capsule 100, 400 mg	yes	no	tablet 100, 400 mg
Isoniazid	yes	no	tablet 50, 100 mg	yes	yes	syrup 50 mg/5 mL (1983) tablet 100, 3000 mg
Itraconazole	yes	yes	oral solution 10 mg/mL (1996) capsule 100 mg	yes	yes	oral solution 10 mg/mL (1997) capsule 100 mg
Ivermectin	yes	no	tablet 3 mg	yes	no	tablet 3 mg
Lactulose	yes	yes	oral solution 10 g/15 mL (1992)	yes	yes	oral solution 10g/15 mL (1992)
Lamivudine	yes	yes	oral solution 5 mg/mL and 10 mg/mL (1996) tablet 150, 300 mg	yes	yes	oral solution 5 mg/mL and 10 mg/mL (1995) tablet 150, 300mg g
Lamotrigine	yes	yes	chewable tablet 2, 5, 25 mg (1994) tablet 200 mg	yes	yes	chewable tablet 2, 5, 25 mg (1998) tablet 200 mg
Levamisole	yes	no	tablet 50 mg	no	no	-
Levofloxacin	yes	no	tablet 250, 500 mg	yes	yes	oral solution 250 mg/10 mL (2011) tablet 250, 500 mg
Levothyroxin	yes	yes	oral solution 25 mcg/5 mL (2012) tablet 25-200 mcg	yes	no	capsule 13 - 200 mcg
Linezolid	yes	yes	oral solution 100 mg/5 mL (2001) tablet 600 mg	yes	yes	oral solution 100 mg/5 mL (2000) tablet 600 mg
Lopinavir	yes	yes	oral solution 80 mg/5 mL (2001)	yes	yes	oral solution 80 mg/5 mL (2000)

			<i>tablet 100, 200 mg</i>			<i>tablet 100, 200 mg</i>
Loratadine	yes	yes	syrup 1 mg/mL (2001) <i>tablet 10 mg</i>	no	no	-
Mebendazole	yes	yes	oral suspension 20 mg/mL (1976) <i>tablet 100 mg</i>	yes	no	<i>tablet 100 mg</i>
Mefloquine	yes	no	<i>tablet 250 mg</i>	yes	no	<i>tablet 250 mg</i>
Mercaptopurine	yes	yes	oral suspension 20 mg/mL (2012) <i>tablet 50 mg</i>	yes	yes	oral suspension 50 mg/mL (2014) <i>tablet 50 mg</i>
Mesna	yes	no	<i>tablet 200, 400 mg</i>	yes	no	<i>tablet 400 mg</i>
Metformin	yes	yes	oral solution 500 mg/5 mL (2013) powder for oral suspension 850 mg (2013) <i>tablet 500 - 1000 mg</i>	yes	yes	oral solution 500 mg/5 mL (2003) <i>tablet 500 - 1000 mg</i>
Methadone	yes	yes	oral solution 1 mg/mL, 5 mg/mL (2002) oral concentrate 20 mg/mL (1996) <i>tablet 5 - 40mg</i>	yes	yes	oral solution 5 mg/5 mL, 10 mg/5 mL (1982) oral concentrate 20 mg/mL (1994) <i>tablet 5 - 40 mg</i>
Methotrexate	yes	yes	oral solution 2 mg/mL (2017) <i>tablet 2.5 - 10 mg</i>	yes	no	<i>tablet 2.5 - 15 mg</i>
Methylprednisolone	yes	no	<i>tablet 2 - 40 mg</i>	yes	no	<i>tablet 2 - 32 mg</i>
Metoclopramide	yes	yes	oral solution 1 mg/mL (1964) <i>tablet 5, 10 mg</i>	yes	yes	oral solution 1 mg/mL (1993) <i>tablet 5, 10 mg</i>
Metronidazole	yes	yes	oral suspension 125 mg/5 mL, 200 mg/5 mL (1969) <i>tablet 20 - 500 mg</i>	yes	no	<i>tablet 250, 500, 750 mg</i> <i>capsule 375 mg</i>
Midazolam	yes	yes	oromucosal solution in syringe 5 mg/mL (2012)	yes	yes	syrup 2 mg/mL (2002)
Miltefosine	no	no	-	yes	no	<i>capsule 50 mg</i>
Morphine	yes	yes	oral solution (multiple doses) (2003) <i>tablet (multiple doses)</i> <i>tablet extended release 5 - 200 mg</i>	yes	yes	oral solution (multiple doses) (2008) <i>tablet (multiple doses)</i> <i>tablet extended release 15 - 200 mg</i>
Moxifloxacin	yes	no	<i>tablet 400 mg</i>	yes	no	<i>tablet 400 mg</i>
Neostigmine	yes	no	<i>tablet 15 mg</i>	no	no	-
Nevirapine	yes	yes	oral suspension 50 mg/5 mL (2000) <i>tablet 200 mg</i>	yes	yes	oral suspension 50 mg/5 mL (1998) <i>tablet 200 mg</i>
Niclosamide	yes	no	<i>chewable tablet 500 mg</i>	no	no	-
Nifurtimox	no	no	-	no	no	-
Nilotinib	yes	no	<i>capsule 50, 150, 200 mg</i>	yes	no	<i>capsule 50, 150, 200 mg</i>
Nitrofurantoin	yes	yes	oral suspension 25 mg/5 mL (1960) <i>tablet 50 - 150 mg</i> <i>capsule 50 - 100 mg</i>	yes	yes	oral suspension 25 mg/5 mL (before 1982) <i>tablet 50 - 150 mg</i> <i>capsule 25 - 100 mg</i>
Nystatin	yes	yes	oral suspension 100,000 UI/mL (1957)	yes	yes	oral suspension 100,000 UI/mL (1983)

						<i>tablet 500,000 UI</i>
Omeprazole	yes	no	<i>capsule 10, 20, 40 mg</i>	yes	yes	powder for oral suspension 2.5, 10 mg (2008) <i>capsule 10, 20, 40 mg</i>
Ondansetron	yes	yes	oral solution 4 mg/5 mL (2014) syrup 4 mg/5 mL (2011) oral soluble film 4, 8 mg (2010) <i>tablet 4, 8 mg</i>	yes	yes	oral solution 4 mg/5 mL (1997) oral soluble film 4, 8 mg (1999) <i>tablet 4 - 24 mg</i>
Oseltamivir	yes	yes	oral suspension 6 mg/mL (2012) <i>capsule 30 - 75 mg</i>	yes	yes	oral suspension 6 mg/mL (2011) <i>capsule 30 - 75 mg</i>
Oxamniquine	no	no	-	yes	no	<i>capsule 250 mg</i>
P-aminosalicylic acid	no	no	-	yes	yes	powder for oral suspension 4 g (1982) <i>tablet 500, 1000 mg</i>
Paracetamol (acetaminophen)	yes	yes	oral solution 100 mg/mL (1971) <i>tablet 325 - 1000 mg</i>	yes	yes	<i>tablet 250, 650 mg</i>
Phenobarbital	yes	no	<i>tablet 15 - 100 mg</i>	no	no	-
Phenoxymethylpenicillin potassium	yes	yes	oral solution 250 mg/5 mL, 125 mg/5 mL (2012) powder for oral solution 250 mg (1987) <i>capsule 400 mg</i>	yes	yes	oral solution 250 mg/5 mL, 125 mg/5 mL (before 1982) <i>tablet 250, 500 mg</i>
Phenytoin sodium	yes	yes	oral suspension 125 mg/5 mL (1992) <i>tablet 100 mg</i>	yes	yes	oral suspension 125 mg/5 mL (before 1982) <i>chewable tablet 50 mg</i>
Phytomenadione	yes	yes	oral solution 2 mg/0.2 mL, 10 mg/1 mL (drinkable ampoule) (1957)	yes	yes	oral solution 10 mg/1 mL (drinkable ampoule) (1983)
Potassium iodide	yes	no	<i>tablet 100 - 300 µg</i>	no	no	-
Praziquantel	no	no	-	yes	no	<i>tablet 600 mg</i>
Prednisolone	yes	yes	oral suspension 10 mg/mL, 13.33mg/mL (1969) <i>tablet 5 - 15 mg</i>	yes	yes	oral solution 5 - 20 mg/5 mL (1986) <i>tablet 10 - 30 mg</i>
Primaquine	no	no	-	yes	no	<i>tablet 15 mg</i>
Proguanil	yes	no	<i>tablet 100 mg (in association with atovacuone)</i>	yes	no	<i>tablet 100 mg (in association with atovacuone)</i>
Propranolol	yes	yes	oral solution 10 mg/5 mL, 40 mg/5 mL (2000) oral solution 3.75 mg/mL (2014) <i>tablet 10 - 80 mg</i>	yes	yes	oral solution 20 mg/5 mL, 40 mg/5 mL (1987) oral solution 4 mg/mL (2014) <i>tablet 10 - 80 mg</i>
Propylthiouracil	yes	no	<i>tablet 50 mg</i>	yes	no	<i>tablet 50 mg</i>
Pyrantel	yes	yes	oral suspension 250 mg/5 mL (1972) <i>chewable tablet 250 mg</i>	no	no	-
Pyrazinamide	yes	no	<i>tablet 250, 500 mg</i>	yes	no	<i>tablet 500 mg</i>
Pyridostigmine	yes	yes	syrup 12 mg/mL (1982) <i>tablet 60 mg</i>	yes	yes	syrup 60 mg/5 mL (before 1982) <i>tablet 60 mg</i>

Pyridoxine	yes	yes	oral solution 30.7 mg/mL (1969) tablet 50, 300 mg	no	no	-
Pyrimethamine	yes	no	tablet 25 mg	yes	no	tablet 25 mg
Pyronaridine tetraphosphate	no	no	-	no	no	-
Quinine	yes	no	tablet 200 mg	yes	no	capsule 324 mg
Raltegravir	yes	yes	powder for oral suspension 100 mg (2007) chewable tablet 25, 100 mg (2013) tablet 400, 600 mg	yes	yes	powder for oral suspension 100 mg (2013) chewable tablet 25, 100 mg (2011) tablet 400, 600 mg
Ranitidine	yes	yes	oral solution 150mg/10mL (2007) tablet 150, 300 mg	yes	yes	syrup 15 mg/mL (2007) tablet 150, 300 mg capsule 150, 300 mg
Retinol	no (available in association)	no	-	no	no	-
Ribavirin	yes	yes	oral solution 40 mg/mL (2005) capsule 200 mg	yes	yes	oral solution 40 mg/mL (2003) tablet 200-600 mg capsule 200 mg
Riboflavin	no (available in association)	no	-	no (available in association)	no	-
Rifampicin	yes	yes	oral suspension 100 mg/mL (1968) syrup 100 mg/5 mL capsule 300 mg	yes	no	capsule 150, 300 mg
Rifapentine	no	no	-	yes	no	tablet 150 mg
Ritonavir	yes	yes	oral solution 100 mg/mL (1996) tablet 100 mg	yes	yes	oral solution 100 mg/mL (1996) tablet 100 mg
Spirolactone	yes	no	tablet 25, 50, 100 mg	yes	no	tablet 25, 50, 100 mg
Stavudine	no	no	-	yes	yes	oral solution 1 mg/mL (1996) capsule 15 - 40 mg
Succimer	no	no	-	yes	no	capsule 100 mg
Sulfadiazine	yes	no	tablet 500 mg	yes	no	tablet 500 mg
Sulfamethoxazole	yes	yes	oral suspension 40 mg/mL (1968) tablet 100 mg	yes	yes	oral suspension 200 mg/5 mL (1983) tablet 400, 800 mg
Thiamine	yes	no	tablet 50, 100, 300 mg	no	no	-
Tioguanine	yes	no	tablet 40 mg	yes	no	tablet 40 mg
Triclabendazole	no	no	-	no	no	-
Trimethoprim	yes	yes	oral suspension 8 mg/mL (1974)	yes	yes	oral solution 40 mg/5 mL (2000)

			<i>tablet 20 mg</i>			<i>tablet 80, 160 mg</i>
Valganciclovir	yes	yes	oral solution 50 mg/mL (2008) <i>tablet 450 mg</i>	yes	yes	oral solution 50 mg/mL (2009) <i>tablet 450 mg</i>
Valproic acid	yes	yes	prolonged release granules 500 mg (2006) oral solution 200 mg/mL (1970) <i>tablet 500 mg</i>	yes	yes	syrup 250 mg/5 mL (before 1982) <i>capsule 250 mg</i>
Voriconazole	yes	yes	oral suspension 200 mg/5 mL (2004) <i>tablet 50, 200 mg</i>	yes	yes	oral suspension 200 mg/5 mL (2003) <i>tablet 50, 200 mg</i>
Warfarin	yes	yes	oral suspension 1 mg/mL (2010) <i>tablet 1 - 10 mg</i>	yes	no	<i>tablet 1 - 10 mg</i>
Zidovudine	yes	yes	oral solution 50 mg/5 mL (1991) <i>capsule 100, 250, 300 mg</i>	yes	yes	syrup 50 mg/5 mL (1989) <i>tablet 300 mg, capsule 100 mg</i>
Zinc sulfate	yes	no	<i>effervescent tablet 45 mg</i> <i>capsule 25 mg</i>	no	no	-

## REFERENCES

1. Shirkey, H. Therapeutic orphans. *J. Pediatr.* 1968, 72, 119–120.
2. Preis, M.; Breitzkreutz, J. Pediatric Drug Development and Dosage Form Design. *AAPS PharmSciTech* 2017, 18, 239–240.
3. Tomasi, P.A.; Egger, G.F.; Pallidis, C.; Saint-Raymond, A. Enabling Development of Paediatric Medicines in Europe: 10 Years of the EU Paediatric Regulation. *Paediatr Drugs* 2017, 19, 505–513.
4. Smith, A.M.; Davis, J.M. Challenges and opportunities to enhance global drug development in neonates. *Curr. Opin. Pediatr.* 2017, 29, 149–152.
5. Maharaj, A.R.; Edginton, A.N.; Fotaki, N. Assessment of Age-Related Changes in Pediatric Gastrointestinal Solubility. *Pharm. Res.* 2016, 33, 52–71.
6. Batchelor, H.K.; Fotaki, N.; Klein, S. Paediatric oral biopharmaceutics: key considerations and current challenges. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2014, 73, 102–126.
7. Nicolas, J.-M.; Bouzom, F.; Hugues, C.; Ungell, A.-L. Oral drug absorption in pediatrics: the intestinal wall, its developmental changes and current tools for predictions. *Biopharm Drug Dispos* 2017, 38, 209–230.
8. Kearns, G.L.; Abdel-Rahman, S.M.; Alander, S.W.; Blowey, D.L.; Leeder, J.S.; Kauffman, R.E. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N. Engl. J. Med.* 2003, 349, 1157–1167.
9. Van Riet-Nales, D.A.; Kozarewicz, P.; Aylward, B.; de Vries, R.; Egberts, T.C.G.; Rademaker, C.M.A.; Schobben, A.F.A.M. Paediatric Drug Development and Formulation Design-a European Perspective. *AAPS PharmSciTech* 2017, 18, 241–249.
10. Dausani, C.; Karalis, V.D. Paediatric Medicines: Regulatory and Scientific Issues. *Drug Res (Stuttg)* 2017, 67, 377–384.
11. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); Paediatric Committee (PDCO) Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use. Available online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use_en.pdf) (accessed on 18 December 2019).
12. Committee for medicinal products for human use; (CHMP); Anonymous Formulations of choice for the paediatric population. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/formulations-choice-paediatric-population> (accessed on 18 October 2019).

13. Thabet, Y.; Klingmann, V.; Breitzkreutz, J. Drug Formulations: Standards and Novel Strategies for Drug Administration in Pediatrics. *J Clin Pharmacol* 2018, 58 (Suppl. 10), S26–S35.
14. Strickley, R.G. Pediatric Oral Formulations: An Updated Review of Commercially Available Pediatric Oral Formulations Since 2007. *J Pharm. Sci.* 2019, 108, 1335–1365.
15. World Health Organization WHO | WHO Model Lists of Essential Medicines. Available online: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/> (accessed on 16 March 2019).
16. Food and Drug Administration Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. Available online: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm> (accessed on 1 July 2019).
17. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios CIMA-Centro de información de medicamentos. Available online: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> (accessed on 1 July 2019).
18. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency of United Kingdom electronic Medicines Compendium (eMC). Available online: <https://www.medicines.org.uk/emc/> (accessed on 1 July 2019).
19. Vidal Vademecum International Vademecum. Available online: <https://www.vademecum.es/equivalencia> (accessed on 1 July 2019).
20. Engel, A.; Siderius, P.; World Health Organization; Regional Office for Europe The Consumption of Drugs; Report on a Study, 1966–1967; Engel, A., Siderius, P., Eds.; World Health Organization, Regional Office for Europe: Copenhagen, Denmark, 1968.
21. World Health Organization ATC/DDD Classification System. Available online: [http://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit\\_methodology\\_history/en/](http://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit_methodology_history/en/) (accessed on 29 October 2019).
22. Minghetti, P.; Palmieri, I.; Selmin, F. When authorized medicinal products are not available: possible alternatives to meet legitimate expectations of patients. *J. Pharm. Health Serv. Res.* 2010, 1, 107–112.
23. Steven Hirschfeld, A.Z. Brief Selective History of Pediatric Initiatives in the United States of America. Available online: <http://archives.who.int/eml/expcom/children/Items/USinitiatives.pdf> (accessed on 19 January 2020).

24. Del Moral Sanchez, J.M.; Gonzalez-Alvarez, I.; Cerda-Revert, A.; Gonzalez-Alvarez, M.; Navarro-Ruiz, A.; Amidon, G.L.; Bermejo, M. Biopharmaceutical optimization in neglected diseases for paediatric patients by applying the provisional paediatric biopharmaceutical classification system. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2018, 84, 2231–2241.
25. Batchelor, H.K.; Marriott, J.F. Formulations for children: problems and solutions. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2015, 79, 405–418.
26. Salunke, S.; Brandys, B.; Giacoia, G.; Tuleu, C. The STEP (Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics) database: part 2 - the pilot version. *Int. J. Pharm.* 2013, 457, 310–322.
27. Zajicek, A.; Fossler, M.J.; Barrett, J.S.; Worthington, J.H.; Ternik, R.; Charkoftaki, G.; Lum, S.; Breitzkreutz, J.; Baltezor, M.; Macheras, P.; et al. A report from the pediatric formulations task force: perspectives on the state of child-friendly oral dosage forms. *AAPS J.* 2013, 15, 1072–1081.
28. delMoral-Sanchez, J.M.; Ruiz-Picazo, A.; Gonzalez-Alvarez, M.; Navarro, A.; Gonzalez-Alvarez, I.; Bermejo, M. Impact on intestinal permeability of pediatric hyperosmolar formulations after dilution: Studies with rat perfusion method. *Int. J. Pharm.* 2019, 557, 154–161.
29. Zampini, P.; Flanagan, T.; Meehan, E.; Mann, J.; Fotaki, N. Biopharmaceutical aspects and implications of excipient variability in drug product performance. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2017, 111, 1–15.
30. Abdel-Rahman, S.M.; Amidon, G.L.; Kaul, A.; Lukacova, V.; Vinks, A.A.; Knipp, G.T.; Members of the BCS Task Force Summary of the National Institute of Child Health and Human Development-best pharmaceuticals for Children Act Pediatric Formulation Initiatives Workshop-Pediatric Biopharmaceutics Classification System Working Group. *Clin. Ther.* 2012, 34, S11–S24.
31. delMoral-Sanchez, J.-M.; Gonzalez-Alvarez, I.; Gonzalez-Alvarez, M.; Navarro, A.; Bermejo, M. Classification of WHO Essential Oral Medicines for Children Applying a Provisional Pediatric Biopharmaceutics Classification System. *Pharmaceutics* 2019, 11, 567.



*Availability of authorizations from EMA and FDA for age-appropriate medicines contained in the  
WHO Essential Medicines List for Children 2019*

*delMoral-Sánchez JM et al., 2020*



## **MÓDULO 2.**

### **DISEÑO DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMAÉUTICA PEDIÁTRICO**

**Biopharmaceutical optimization in neglected diseases for paediatric patients by applying the provisional paediatric biopharmaceutical classification system**

delMoral-Sanchez JM, Gonzalez-Alvarez I, Cerda-Revert A, Gonzalez-Alvarez M, Navarro A, Bermejo M.

**British Journal of Clinical Pharmacology:** Br J Clin Pharmacol. 2018 Oct;84(10):2231-2241.

**DOI:** 10.1111/bcp.13650.



## **ABSTRACT**

### **Aims**

Unavailability and lack of appropriate, effective and safe formulations are common problems in paediatric therapeutics. Key factors such as swallowing abilities, organoleptic preferences and dosage requirements determine the need of for optimization of formulations.

The provisional Biopharmaceutics Classification System can be used in paediatric formulation design as a risk analysis and optimization tool.

The objective of this study was to classify six neglected tropical diseases drugs following a provisional paediatric BCS (pBCS) classification adapted to three paediatric subpopulations (neonates, infants and children).

### **Methods**

Albendazole, benznidazole, ivermectin, nifurtimox, praziquantel and proguanil were selected from the 5<sup>th</sup> edition of Model List of Essential Medicines for Children from WHO.

Paediatric drug solubility classification was based on dose number calculation.

Provisional permeability classification was based on logP comparison versus metoprolol logP value, assuming passive diffusion absorption mechanisms and no changes in passive membrane permeability between paediatric and adults. pBCS classes were estimated for each drug, according to different doses and volumes adapted for each age stage and were compared to the adult classification

### **Results**

All six drugs were classified into provisional pBCS in the three paediatric subpopulations. Three drugs maintained the same classification as for adults, Ivermectin and Benznidazole changed solubility class from low to high in neonates and Proguanil changed from low to high solubility in all age stages.

## **Conclusion**

Provisional pBCS classification of these six drugs shows potential changes in the limiting factors in oral absorption in paediatrics, depending on age stage, compared to the adult population. This valuable information will aid the optimise paediatric dosing and formulations and can identify bioinequivalence risks when comparing different formulations and paediatric populations.

## **Keywords**

Biopharmaceutics classification system

Paediatrics

Neglected diseases

Biopharmaceutical optimization

Safety

## INTRODUCTION

The World Health Organization (WHO) defines as "Neglected tropical diseases" (NTDs) a group of infectious diseases in tropical and subtropical regions spanning across 149 countries. The population affected are mainly those living in poverty without adequate sanitation and in contact with infectious vectors and animals (domestic and livestock)(1). Initially, the NTD term grouped a set of infectious diseases caused by helminths, bacteria and protozoa. Today, the list includes more than 40 diseases including viral, fungal and ectoparasitic infection pathways(2).

In usual clinical practice and especially in the field of NTDs, paediatric formulations are frequently derived from adult formulations. It is broadly accepted that there is a need for development of paediatric formulations(3–5). Paediatric patients represent a varying and dynamic population with significant differences in ADME processes (absorption, distribution, metabolism and excretion), as compared to adult patients(5). Furthermore, children need age-appropriate formulations that: a) fit with changes derived from aging and gaining weight, b) have acceptable safety and c) are adapted for their growth and ability to take medication(3).

The paediatric population requires galenic preparations different from adults, mostly tablets and capsules, which do not allow adjusting the appropriate dose. Therefore, proper treatment is hampered due to their special conditions of swallowing abilities, organoleptic properties and dosage requirements(6).

The Biopharmaceutics Classification System (BCS) is a theoretical scheme that categorizes drugs into four classes (Figure 1) considering their solubility and permeability(7). Both are fundamental parameters controlling the absorption of any drug administered orally(7). The BCS has gained broad acceptance in the pharmaceutical industry and has significantly

impacted adult drug development(5,8). This system, applied to paediatrics, can be an excellent guide for the industry and for pharmacists dedicated to compounding and could benefit the paediatric population as it allows the identification of drugs that need a specific formulation for children at different stages of growth. In addition, BCS improves regulatory approval processes in terms of efficiency by contributing to universal public health(9). Nevertheless, BCS classification is based on adult data, and cannot be extrapolated to children, because of developmental issues. These differences suggest the need of a specific paediatric Biopharmaceutics Classification System (pBCS).

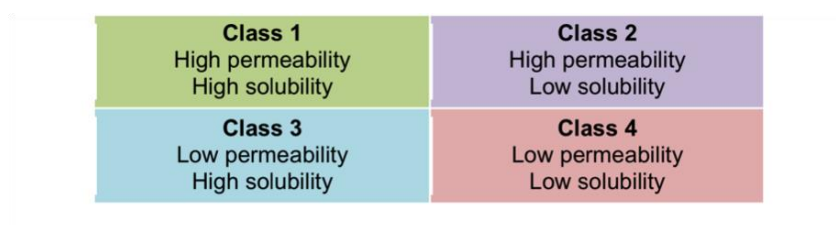


Figure 1. Different BCS drug classes proposed by Amidon et al (23)

Some international programs and initiatives have been launched to improve the current situation in drug paediatric development, for instance the European Paediatric Formulation Initiative(10) and the US Paediatric Formulation Initiative(11). These initiatives have recognized the potential utility of a pBCS for pediatric development(5). Professional associations have organized workgroups to address the paediatric drug development needs as the “Paediatric Formulations Task Force” from the American Association of Pharmaceutical Scientists(6). In the area of NTD-related treatments there has been examples of successful projects as the Paediatric Praziquantel Consortium(12) in which it was developed, by applying BCS concepts, a paediatric formulation tablet of praziquantel to combat schistosomiasis in children. The “Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi)” is another example of a collaborative-non-profit drug research organization that



is developing new treatments for neglected diseases(13). All these activities are aligned with the new regulatory frameworks in EMA and FDA that include the requirement of a Pediatric Investigation Plan (PIP) or Pediatric Study Plan (PSP) in drugs that could be used in children(14,15).

Since 2007, the WHO provided the WHO Model List of Essential Medicines for Children(16); a core list of minimum medicine needs for a basic health-care system, listing the most efficacious, safe and cost-effective medicines for priority conditions in children up to 12 years old. From this list, six oral drugs that are used to treat NTDs were selected for the present work. In addition, the selected compounds are marketed as tablets, which are not suitable for paediatric administration.

The objective was to provisionally classify six NTDs drugs following a proposal of pBCS adapted to three paediatric subpopulations, namely neonates, infants and children. Albendazole, benznidazole, ivermectin, nifurtimox, praziquantel and proguanil (Figure 2) were selected as they meet the above requirements and because there are not clear recommendations about their dosage, safety, efficacy and formulation for the different paediatric stages. In addition, three of them (albendazole, benznidazole and nifurtimox) were listed on the report “Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) Priority List of Needs in Pediatric Therapeutics, NIH”(17).

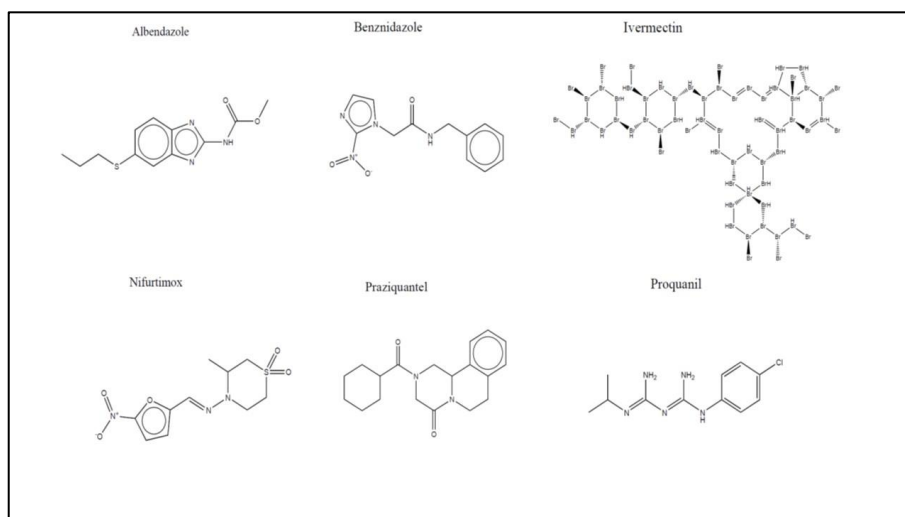


Figure 2. Chemical structures of the selected drugs.

## METHODS

### Paediatric Solubility Classification

Paediatric drug solubility classification was determined via paediatric dose number calculation. The following equation was used to obtain the dose number(18):

$$Dop = \frac{M_{0p}/V_{0p}}{C_s}$$

where M<sub>0p</sub> is the paediatric highest dose strength (in milligrams), V<sub>0p</sub> is the water volume taken with a dose (in millilitres), and C<sub>s</sub> is de solubility in milligrams per millilitre.

A paediatric dose number required paediatric dose as well as paediatric reference volume, consequently there would not be a single pBCS classification boundaries as several subpopulations exist within the paediatric population.

A paediatric reference volume (V<sub>0p</sub>) was calculated for each of the three subpopulations: neonates (0-1 month), infants (1-24 months) and children (2-12 years). For each subpopulation, the volume was calculated based on body surface area (BSA), relative to the

adult volume of 250 mL(19) and adult BSA of 1.73 m<sup>2</sup>. Subpopulation BSA was calculated(20) from:

$$BSA (m^2) = \frac{\sqrt{\text{Height(cm)} \times \text{Weight(kg)}}}{60}$$

where height and weight were taken to be the 50th percentile of boy values in the WHO growth charts for ages 0.5 months and 12.5 months(21) and Center of Diseases Control and Prevention (CDC) charts for age 7 years(22).

MOp for each subpopulation was obtained from the WHO Model Prescribing Information: Drugs Used in Parasitic Diseases(23,24) and, on the other hand, with common clinical equations including Fried's Rule, Clark's Rule and BSA Method.

$$\text{Fried's Rule: } \frac{\text{Age (months)}}{150} \cdot \text{Adult dose}$$

$$\text{Clark's Rule: } \frac{\text{Weight (pounds)}}{150 \text{ pounds}} \cdot \text{Adult dose}$$

$$\text{BSA Method: } \frac{\text{BSA patient (m}^2\text{)}}{1.73\text{m}^2} \cdot \text{Adult dose}$$

Fried's Rule is a modification of the Clark's Rule (used for children from 2 to 7 years old) that can be used for newborns and infants. This method is based on the age and maturational development. Provided that age cannot be the only variable taken into account for dose estimation(25), these formulas are not commonly used but may be useful when referenced doses are not available.

For the dose calculation with BSA Method, the percentile 50th BSA of boy values in the WHO growth charts(21) (for ages 0.5 months and 12.5 months) and Centers for Disease Control and Prevention (CDC) charts(22) (for age 7 years) were used.

For referenced drug doses expressed in mg/kg, the 50th percentile weight as in the calculation of BSA was used to calculate the total dose.

Since three different methods were used to calculate the dose in the three paediatric populations, the obtained values were compared to the referenced dose when available. Referenced dose is assumed to be the gold standard as it is based on clinical use and thus in adequate risk/benefit ratio.

Drug solubility data (mg/mL) were obtained from several bibliographic sources. Nevertheless, in order to obtain a solubility classification the solubility values were obtained from “The International Pharmacopoeia” (26) and “Merck Index”(27). The most conservative data of solubility were used. When specific solubility values were not available, a value was assigned according to Table 1.

<b>Descriptive term (solubility definition)</b>	<b>Parts of solvent required for one part of solute</b>	<b>Solubility range (mg/mL)</b>	<b>Solubility assigned (mg/mL)</b>
Very soluble (vs)	<1	>1000	1000
Freely soluble (fs)	from 1 to 10	100-1000	100
Soluble (s)	from 10 to 30	33-100	33
Sparingly soluble (sps)	from 30 to 100	10-33	10
Slightly soluble (ss)	from 100 to 1000	1-10	1
Very slightly soluble (vss)	from 1000 to 10000	0,1-1	0,1
Practically insoluble (pi)	>10000	<0,1	0,01

**Table 1. Solubility definitions(35)**

Solubility values in the range of physiological pH's were considered for classification in the case of ionizable compounds (weak acid or bases). The pH fluctuation that occurs in the gastrointestinal tract with paediatric development since birth(4,28,29) is in our view, one of

the principle factors that can cause variation in drug absorption and clinical efficacy. For instance, gastric pH in the newborn is neutral (pH 6-8) at birth. During the first 24-48 hours of life, it descends to adult values (pH 1-3) thanks to an overproduction of gastric acid and then ascends back to values close to neutrality for 20-30 days(28,29). From that moment, pH progressively descends until reaching adult levels by 2 years of age(4).

These variations in pH may influence ionizable drugs, affecting absorption by changes in the relative amount of unionized drug available(30). Lower levels of gastric pH might be involved in the enhanced bioavailability of weak bases by increasing their solubility(31,32). Conversely, weak acids at a more acid environment are less ionized, consequently, dissolution is decreased and absorption is thus reduced(29,32).

### **Permeability classification**

Permeability data was considered as if drugs were transported across biological membranes by passive transcellular diffusion, even though carrier-mediated mechanisms might coexist(33). LogP (n-octanol/water partition coefficient) values were obtained from Chemicalize(34), an online platform for chemical calculations.

The classification was based on the relationship between human intestinal permeabilities and log P values. As other authors(35–37), metoprolol was selected as the reference compound for permeability because it is known to be absorbed up to 95%. Thereby, drugs with estimated log P values greater than or equal to 1.76 were rated as high-permeability drug and, contrariwise, drug values lower than 1.76 were rated as low-permeability drugs.

## RESULTS

### Classification of Drug Solubility

The estimated parameters for the three paediatric subgroups to all six NTDs drug to calculate the solubility are indicated in Table 2.

	<b>Neonate</b> (0.5 months)	<b>Infant</b> (12.5 months)	<b>Child</b> (7 years)
<b>P50th Weight (kg)</b> (21,22)	3.7	9.8	23.0
<b>P50th Length (cm)</b> (21,22)	52.5	77.0	122.0
<b>BSA (m<sup>2</sup>)</b>	0.23	0.46	0.88
<b>Normalized V<sub>0p</sub> (mL)</b>	33.57	66.16	127.58

Table 2 Shared parameters to obtain pBCS classification

Drugs with estimated dose number of  $\leq 1$  were classified as high-solubility drugs, conversely, drugs with estimated dose number of  $>1$  were classified as low-solubility drugs. All the reported values of solubility of the studied NTD drugs are summarized in Table 3.

	Reported values (mg/mL)	Estimated solubility by logS in the most unfavourable condition of the physiological pH range (mg/mL) (34)	Solubility assigned for provisional pBCS (mg/mL)
Albendazole	pi in water(26) pi in water(27) 0.01 (in water) (53)	0.011 ( <i>logS at pH 6</i> )	0.01
Benznidazole	pi in water(26) 0.4 (35) 0.04 (in buffer at pH 7.4)(54) 0.237 (in water at 25°C) (55) 0.236 (in simulated gastric fluid at pH 1.2) (55) 0.244 (in simulated enteric fluid at pH 6.8) (55)	1.404 ( <i>logS at pH 3.2</i> )	0.01
<i>Ivermectin</i>	0.004 (in water)(27,35) 0.0007 (in simulated intestinal fluid at pH 6.5)(56) 0.12 (in fasted-state simulated intestinal fluid at pH 6.5)(56)	158,341.953 ( <i>logS at pH range 1-6</i> )	0.004
Nifurtimox	pi in water(26) s in water(27)	0.158 ( <i>logS at pH 3</i> )	0.01
<i>Praziquantel</i>	vss in water(26) 0.4 (in water) (27,35) 0.215 (in water at 37°C)(57)	0.008 ( <i>logS at pH range 1-6</i> )	0.1
<i>Proguanil</i>	ss in water(26) 0.156 (in water)(58)	253.73 ( <i>logS at pH range 1-6</i> )	1

Table 3 Solubility values of selected NTD drugs. Drugs whose solubility values do not vary in the range of physiological pH are given in italics. \*Values to be taken with caution as they differ greatly from the experimental ones. Abbreviations: pi, practically insoluble; vss, very slightly soluble; ss, slightly soluble; s, soluble.

		Neonate (0.5 months)			Infant (12.5 months)			Child (7 years)		
		Fr-R	BSA-R	Ref	Fr-R	BSA-R	Ref	Cr-R	BSA-R	Ref
		<i>Albendazole</i>	1.33	53.71	-	33.33	105.86	-	135.22	204.13
	<i>M<sub>op</sub></i>									
	<i>D<sub>op</sub></i>	3.97	160.00	-	50.38	160.00	-	105.98	160.00	313.53
	Permeability	High-permeability drug								
	<i>pBCS</i>	2	2	-	2	2	-	2	2	2
	<i>aBCS</i>	2								
		<i>BCS Class 2: Absorption limited by solubility and dissolution. Pancreatic and biliary development with age will improve absorption, formulation in a digestible lipid vehicle will improve oral absorption</i>								
<i>Benznidazole</i>	<i>M<sub>op</sub></i>	0.33	13.43	18.50	8.33	26.46	49.00	33.80	51.03	115.00
	<i>D<sub>op</sub></i>	0.99	40.00	55.11	12.60	40.00	74.06	26.50	40.00	90.14
	Permeability	Low-permeability drug								
	<i>pBCS</i>	3	4	4	4	4	4	4	4	4
	<i>aBCS</i>	4								
		<i>BCS Class 3-4 depending on dose. Low permeability and low solubility at high dose. More frequent dosing of solubilised drug will improve absorption</i>								
<i>Ivermectin</i>	<i>M<sub>op</sub></i>	0.05	1.88	-	1.16	3.71	-	4.73	7.14	4.6
	<i>D<sub>op</sub></i>	0.34	14.00	-	4.41	14.00	-	9.27	14.00	9.01
	Permeability	High-permeability drug								
	<i>pBCS</i>	1	2	-	2	2	-	2	2	2
	<i>aBCS</i>	2								
		<i>BCS Class 2 (1 at lowest doses. May be Class 4 due to high molecular weight. Digestible lipidic solubilisation vehicle would improve absorption.</i>								
<i>Nifurtimox</i>	<i>M<sub>op</sub></i>	0.83	33.57	18.50	20.83	66.16	49.00	84.51	127.58	115.00
	<i>D<sub>op</sub></i>	2.48	100.00	55.11	31.49	100.00	74.06	66.24	100.00	90.14
	Permeability	Low-permeability drug								
	<i>pBCS</i>	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	<i>aBCS</i>	4								
		<i>BCS Class 4</i>								
<i>Praziquantel</i>	<i>M<sub>op</sub></i>	5.83	234.97	-	145.83	463.13	-	591.57	893.07	575.00
	<i>D<sub>op</sub></i>	1.73	70.00	-	22.04	70.00	-	46.37	70.00	45.07
	Permeability	High-permeability drug								
	<i>pBCS</i>	2	2	-	2	2	-	2	2	2
	<i>aBCS</i>	2								
		<i>BCS Class 2. Absorption limited by solubility and dissolution, digestible lipid vehicles aid absorption.</i>								
Proguanil	<i>M<sub>op</sub></i>	1.33	53.71	25.00	33.33	105.86	50.00	135.22	204.13	100.00
	<i>D<sub>op</sub></i>	0.04	1.60	0.74	0.50	1.60	0.76	1.06	1.60	0.78
	Permeability	High-permeability drug								
	<i>pBCS</i>	1	2	1	1	2	1	2	2	1
	<i>aBCS</i>	2								
		<i>BCS Class 2-1: high to low dose. Absorption of high doses aided by lipid vehicle.</i>								

**Table 4. Provisional pBCS Classification of the six selected drugs with formulation recommendations.** <sup>1</sup>Drugs with the same pBCS Classification as adult BCS is given in italics. <sup>2</sup>Drugs in bold italics indicate some variation in pBCS classification to the adult BCS. <sup>3</sup>Drugs in bold indicate changes in pBCS Classification in all stages. <sup>4</sup>Abbreviations: Fr-R, Fried's Rule dosage; BSA-R, Body Surface Area Rule dosage; Ref, Referenced dose dosage; aBCS, adult BCS



### **Classification of Drug Permeability**

The data found in the literature was used to propose a provisional classification for each compound according paediatric characteristics (Table 4).

### **Albendazole pBCS Provisional Classification**

Albendazole is a benzimidazole anthelmintic drug particularly active in echinococcosis. It has a very high affinity for the beta-tubulin of the parasite. Albendazole binds with beta-tubulin units of the parasite inhibiting their polymerization into microtubules and, consequently, disrupts the absorption of nutrients by the parasite(38).

Albendazole is a weak base at physiological pH range with a strongest basic pKa of 4.2 and a minimum estimated solubility value at pH 6(34).

Practically insoluble in water, a solubility of 0.01 mg/mL was assigned that is similar in comparison with the other experimental or estimated values from literature (Table 3).

It was classified as a high-permeability drug with a log P of 3.2.

Safety and efficacy of oral albendazole have not been established in children up to two years. Therefore, M0p of neonates and infants were estimated by clinical formulas in order to have a provisional estimation of the dose in those stages. For children over 2 years old, referenced M0p=400 mg(23) was used.

Table 4 lists M0p for every dosage, the estimated paediatric dose number and pBCS classification for each defined paediatric stage.

### **Benznidazole pBCS Provisional Classification**

Benznidazole is a 2-nitroimidazole derivative which has an inhibitory effect on protein synthesis and ribonucleic acid synthesis in *Trypanosoma cruzi* cells, it is used in Chagas disease(39) at a paediatric dose of 5 mg/kg(23).

Benznidazole is a weak base at physiological pH range (strongest basic pKa of 4.21). At pH 3.2 is the minimum estimated solubility value(34).

Practically insoluble according to WHO Pharmacopoeia(26). A solubility of 0.01 mg/mL was chosen that in comparison of the other values of Table 3 is a conservative estimate.

It was classified as a low-permeability drug with a log P of 1.64.

Table 4 lists M0p for every dosage methods, the estimated paediatric dose number and pBCS classification for each defined paediatric stage.

### **Ivermectin pBCS Provisional Classification**

Ivermectin is a semisynthetic acaricide drug, which is produced by fermentation by using *Streptomyces avermitilis*. It binds selectively and with high affinity to glutamate-gated chloride ion channels in invertebrate muscle and nerve cells of the microfilaria. This binding causes an increase in the permeability of the cell membrane to chloride ions and results in hyperpolarization of the cell, leading to paralysis and death of the parasite(40).

Safety and efficacy of oral ivermectin have not been established in paediatric patients weighing less than 15 kg. Because of this, the referenced dose of 200  $\mu$ g/kg(23) was used only for children, the group with a weight greater than 15 kg in the 50th percentile.

Ivermectin is a neutral base at physiological environment and its solubility do not change with pH variations(34)

The WHO Pharmacopoeia does not collect ivermectin data. The Merck Index(27) provides a solubility data of 0.004 mg/mL (Table 3).

It was classified as a high-permeability drug with a log P of 5.83.

Table 4 lists M0p for every dosage, the estimated paediatric dose number and pBCS classification for each defined paediatric stage.

### **Nifurtimox pBCS Provisional Classification**

Nifurtimox is a 5-nitrofurantoin derivative whose mechanism of action appears to be related to its metabolism via partial reduction to chemically reactive radicals that cause production of toxic reduced products of oxygen(41). It is mainly used to treat Chagas disease in early stages at a paediatric dose of 5 mg/kg(23).

Nifurtimox is a weak base at physiological pH range with a strongest basic pKa of 0.34 and a minimum estimated solubility value at pH 3.

The most conservative solubility definition (Table 3) was practically insoluble in water(26). Thus, a solubility of 0.01 mg/mL was considered.

It was assigned to the group of low-permeability drugs with a log P of -0.27.

Table 4 lists M0p for every dosage method, the estimated paediatric dose number and pBCS classification for each defined paediatric stage.

### **Praziquantel pBCS Provisional Classification**

Praziquantel is used to treat cestodiasis. It produces a change in the calcium permeability of the parasite membranes, causing serious injury to the tegument, massive contraction, paralysis, disruption of metabolism and death(42).

Safety and efficacy of oral praziquantel in children less than 4 years old has not been established. Consequently, M0p of neonates and infants was estimated by clinical formulas.

For children stage we used M0p=25mg/kg(23).

Praziquantel is a neutral base and therefore, the solubility does not change at physiological pH range.

The most conservative solubility definition was very slightly soluble in water(26), a solubility of 0.1 mg/mL was assigned. The chosen value was similar to reported values but greater than the estimated value in the most disadvantaged pH condition (Table 3)

It was classified as high-permeability drug with a log P of 2.3.

Table 4 lists M0p for every dosage method, the estimated paediatric dose number and pBCS classification for each defined paediatric stage.

### **Proguanil pBCS Provisional Classification**

Proguanil is used for prophylaxis against Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax. Proguanil itself is a prodrug and must be metabolized to cycloguanil for antimalarial activity. Cycloguanil inhibits nucleic acid synthesis by inhibiting plasmodial dihydrofolate reductase(43).

Referenced doses for proguanil are: 25 mg for neonates, 50 mg for infants and 100 mg for children(23).

Proguanil is a neutral base in physiological environment consequently its solubility is not affected.

The most conservative solubility definition was slightly soluble in water(26), a solubility of 1 mg/mL was selected (Table 3).

It was classified as high-permeability drug with a log P of 2.38.

Table 4 lists M0p for every dosage method, the estimated paediatric dose number and pBCS classification for each defined paediatric stage.

## DISCUSSION

The main reason for developing a pBCS is to encourage the design of specific NTD drugs medications for paediatric population. Secondly, the risks of reformulating adult medication for administration to children could be predicted based on the changes of classification between adults and children. Finally, pBCS might help to estimate the risk of non-bioequivalence across different compounding formulations extemporaneous prepared at different Hospital Pharmacies.

### Formulation

In many cases when paediatric formulation is not available, the demand is met by compounding preparations, as viscous suspensions formulated from commercial adult tablets or capsules by incorporating other excipients(4). This process of adapting the formulation can modify BCS parameters, especially the solubility. Excipients are not necessarily inert substances for children as is often assumed, and their use has resulted in severe adverse effects in children(44). Excipients used in adult medicines cannot always be supposed to have the same effect in children. Furthermore, effects may differ between different age groups because of age-related changes. For example, children from earlier stages may not be able to metabolize or eliminate them as an adult(45,46). Therefore, the selection of excipients is an important stage in paediatric formulation development(46) and it is always better to use the minimal amount and number of excipients(5). pBCS can be used as a tool to predict the complexity of infant formulation, as pediatric Class I and III compounds (i.e high solubility) are expected to need less excipients while Class II/IV may need for instance solubilizing agents.

The flavour profile will be closely related to therapeutic non-compliance, making organoleptic additives and bitter taste-masking technologies very important (47). The unanswered question is whether the physical changes associated with these technologies affect or not to the drug release compared with a conventional adult formulation and how this comparison could be made on a meaningful in vitro test representing the children gastrointestinal tract. Again the paediatric BCS could be envisaged as a tool to decipher whether a conventional dissolution apparatus could be used to predict and compare pediatric products performance, as in adult BCS Class I/III or whether new dissolution devices reflecting children pH profiles, volumes and transit times would be necessary.

### **Permeability**

Our objective was to classify six NTDs drugs into a provisional pBCS. This classification is defined as provisional, since absolute human permeability data are not available for the studied age stages and the doses and volume used are also estimations. It is known that intestinal permeability decreases progressively during the first week since birth, when is described to be high(28). But drug permeability within paediatric populations is under-researched. Therefore, log P values were used to perform a provisional permeability classification as lipophilicity of the drug is one of the main determinants of the drug membrane permeability by passive diffusion. However, this factor is one of the main limitations of the present study. Classification of drug permeability is based on comparison with metoprolol, as its fraction absorbed in adults is higher than 90%. If Metoprolol absorption is similar in paediatric population is adequate to use this compound as a cut off for provisional classification but the best model compound would be a drug with a known oral fraction absorbed in each paediatric subgroup.

## **Solubility**

As well as permeability, a limitation for performing the pBCS classification is the availability of experimental solubility values.

Intestinal absorption of drugs depends directly on the dissolution of the compound and the subsequent passage through the gastrointestinal mucosa. The solubility of a compound in physiological fluids is an essential requirement for it to become absorbed since only dissolved drugs can be absorbed(28).

Drug dissolution depends on its physicochemical and physiological characteristics(29). Age-related changes in the composition of gastrointestinal fluids particularly pH and will result in changes in drug solubility, gastrointestinal dissolution and absorption(48).

### **pH, Solubility and Absorption Age Differences in Paediatric Population**

Albendazole, benznidazole and nifurtimox are among the drugs selected for this study whose solubility is affected in the acid pH range (pH 1-6)(34). We can assume that absorption will be influenced by growth due to changes in gastrointestinal pH that occur from birth to approximately 2 years of age(28,32).

If the solubility data used to calculate the provisional pBCS is analysed and compared with reported values of water solubility (Table 3), it can be seen that, in all of the drugs, the most conservative data has been used. With respect to the estimated solubility by log S(34) in the most disadvantaged condition of the physiological pH range, there are many discrepancies with literature values. For example, the log S predicted values from Chemicalize are higher than literature reported values. The exceptions are albendazole and praziquantel for which predicted values are in accordance with literature values. The

estimated solubility data of ivermectin and proguanil were unexpectedly high compared with the reported values, so the predictions were not considered reliable(34).

### **Paediatric Reference Volume**

Another limitation that we have found for pBCS classification limits definition is the determination of the volume of administration. In adults it is determined in 250 mL of water(19), but not for the paediatric population or in its stages. As discussed by Batchelor et al. (49), the pBCS working group used a provisional estimate of 25 mL as reference volume for each paediatric stages(5). Currently in the literature there are authors who choose to calculate the relative volume based on the volume of gastric fluids and extrapolate it to the 250 mL used for adults(50,51), for this case the range of volumes goes from 13.2 ml in neonates to 56.6 ml up to 3 years old. Another option is to estimate the administered volume based on the extrapolated BSA of each development stage from the volume administered in adults(52). BSA extrapolation option lead to the higher volume estimations thus is a less conservative option. For the present work these different volumes only would affect to the solubility class of proguanil in neonates and infants with the referenced doses that would be classified as low solubility with Batchelor et al(49) and Shawahna et al.(51) volumes.

### **The lack of referenced doses**

The fourth limitation we found is the lack of referenced doses, mainly in neonates and infants. Albendazole, ivermectin and praziquantel do not have referenced doses for these stages and the only option to classify them is via clinical empirical formulas. Large differences have been detected between calculated dosages by Clark's and Fried's rules and



BSA rule. Given this assumption, when no referenced doses are available, we may be overdosing or underdosing. For example, in the case of benznidazole in infants and children (Table 4), Fried's Rule calculated dose is much lower than BSA Rule one, which is approximately half of the referenced dose. In the case of nifurtimox, both Fried's Rule and Clark's Rule doses are lower than the referenced. In the case of proguanil, BSA Rule dose is twice the referenced one.

The only cases in which the referenced dose and the dose calculated with Clark's Rule are very similar were in the population of children with the drugs ivermectin and praziquantel (Table 4).

The notable differences between doses for the same stage may lead to the classification of the drug into a different group of pBCS according to the selected dosage. For example, using Fried's Rule for benznidazole leads to a pBCS class 3, while the other dosages result in a pBCS class 4 (Table 4). These variations can also be observed for ivermectin and proguanil. Note that  $D_{op}$  values are very close to 1 in the case of benznidazole obtained with Fried's Rule for neonates and proguanil obtained with Clark's Rule for children.

### **Provisional pBCS Classification**

Regarding permeability, four of the six compounds were classified as highly permeable (albendazole, ivermectin, praziquantel and proguanil). In terms of solubility (based on the paediatric dose number), low-solubility classification predominates. None of the drugs were classified in pBCS class 3 and only proguanil was classified in pBCS class 1 with some dosages.

Table 4 summarizes the different paediatric classifications in comparison with regarding adult classification.

Benznidazole dose with Fried's Rule is assigned to a different class (pBCS class 3) (Table 4). The other example is ivermectin in which  $MOp$  by Fried's rule is so small compared to the others, that there is a change in the solubility classification from low to high solubility. Albendazole, nifurtimox and praziquantel maintain the same pBCS classification for their different dosages at any stage and with respect to adult BCS classification.

Proguanil is the only one that presents changes in all stages (Table 4). Taking as the most relevant dose the referenced one, it can be observed that there is a switch from Class 2 in aBCS to Class 1 in pBCS in the three-paediatric stages. There is an improvement in solubility that makes it to be classified to a more favourable class. This change would decrease the formulation development risks and it would ease the demonstration of bioequivalence among different formulations but additionally could lead to a higher fraction absorbed in children and thus a higher exposure.

Which are the implications for compounding pharmaceutical preparations with these drugs? Being class 2 or 4 drugs it means solubility and dissolution are important factors affecting fraction absorbed and absorption rate. Excipients and dosage form may change dissolution rate and in consequence harmonized formulations would be desirable to ensure the same performance in different clinical units of hospitals. pBCS can be used as a tool to identify when formulation could be critical to ensure performance similar to the adult formulation and similarity across compounded formulas but as we have pointed out in this study there is a need to increase our knowledge of children gastrointestinal system in particular fluid volumes and composition to use the right parameters for pBCS classification.

## CONCLUSION

In summary, provisional pBCS classification of these six drugs shows potential changes in the limiting factors in oral absorption in paediatrics compared to the adult population. This valuable information could serve as a formulation tool during paediatric development and to minimize the potential risks when developing formulations for paediatric use by pharmaceutical compounding. The need of standardization of these formulations would be higher in those unfavourable classification changes from adult BCS to paediatric BCS as for instance from 3-1 to 2-4 classes, which could be more sensitive to the effect of excipients.

## REFERENCES

1. WHO | World Health Organization. Neglected tropical diseases [Internet]. WHO. [cited 2016 Oct 14]. Available from: [http://www.who.int/neglected\\_diseases/diseases/en/](http://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/)
2. Utzinger J, Becker SL, Knopp S, Blum J, Neumayr AL, Keiser J, et al. Neglected tropical diseases: diagnosis, clinical management, treatment and control. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13727.
3. Salunke S, Liu F, Batchelor H, Walsh J, Turner R, Ju TR, et al. European Paediatric Formulation Initiative (EuPFI)-Formulating Ideas for Better Medicines for Children. *AAPS PharmSciTech*. 2016 Jul 15;
4. Ali AA, Charoo NA, Abdallah DB. Pediatric drug development: formulation considerations. *Drug Dev Ind Pharm*. 2014 Oct;40(10):1283–99.
5. Abdel-Rahman SM, Amidon GL, Kaul A, Lukacova V, Vinks AA, Knipp GT, et al. Summary of the National Institute of Child Health and Human Development-best pharmaceuticals for Children Act Pediatric Formulation Initiatives Workshop-Pediatric Biopharmaceutics Classification System Working Group. *Clin Ther*. 2012 Nov;34(11):S11-24.
6. Zajicek A, Fossler MJ, Barrett JS, Worthington JH, Ternik R, Charkoftaki G, et al. A report from the pediatric formulations task force: perspectives on the state of child-friendly oral dosage forms. *AAPS J*. 2013 Oct;15(4):1072–81.
7. Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res*. 1995 Mar;12(3):413–20.
8. Shah VP, Amidon GL. G.L. Amidon, H. Lennernas, V.P. Shah, and J.R. Crison. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of In Vitro

Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability, *Pharm Res* 12, 413–420, 1995—  
Backstory of BCS. *AAPS J.* 2014 Jun 25;16(5):894–8.

9. Dahan A, Miller JM, Amidon GL. Prediction of solubility and permeability class membership: provisional BCS classification of the world's top oral drugs. *AAPS J.* 2009 Dec;11(4):740–6.

10. Team – EuPFI [Internet]. [cited 2017 Apr 3]. Available from: <http://www.eupfi.org/team/>

11. Giacoia GP, Taylor-Zapata P, Mattison D. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Pediatric Formulation Initiative: selected reports from working groups. *Clin Ther.* 2008 Nov;30(11):2097–101.

12. Hussaarts L, van der Weijde K, Dome P, Kourany-Lefoll E, Reinhard-Rupp J, de Vruh R, et al. Product development programs for neglected tropical diseases: A crucial role for expert meetings. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017 Feb;11(2):e0005183.

13. Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi) [Internet]. [cited 2017 Apr 3]. Available from: <https://www.dndi.org/about-dndi/>

14. EMA, Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use, Rev.1, EMA/CHMP/QWP/805880/2012, 2013. [Internet]. [cited 2016 Feb 21]. Available from:

<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=search.jsp&q=guideline+on+pharmaceutical+development+of+medicines+for+pediatric+use&btnG=Search&mid=>

15. Pediatric Study Plans: Content of and Process for Submitting Initial Pediatric Study Plans and Amended Initial Pediatric Study Plans Guidance for Industry [Internet]. [cited 2016 Feb 21]. Available from:

<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm360507.pdf>

16. WHO | WHO Model Lists of Essential Medicines [Internet]. WHO. [cited 2017 Jun 19]. Available from: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>
17. Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) Priority List of Needs in Pediatric Therapeutics, NIH - Feb2017 [Internet]. [cited 2016 Feb 21]. Available from: [https://bpca.nichd.nih.gov/prioritization/status/Documents/2017\\_Priority\\_List.pdf](https://bpca.nichd.nih.gov/prioritization/status/Documents/2017_Priority_List.pdf)
18. Oh DM, Curl RL, Amidon GL. Estimating the fraction dose absorbed from suspensions of poorly soluble compounds in humans: a mathematical model. *Pharm Res.* 1993 Feb;10(2):264–70.
19. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Guidance for Industry Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products — General Considerations. 2003.
20. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med.* 1987 Oct 22;317(17):1098.
21. The WHO Child Growth Standards [Internet]. WHO. [cited 2016 Mar 4]. Available from: <http://www.who.int/childgrowth/standards/en/>
22. Stature-for-age and Weight-for-age percentiles. 2 to 20 years: Boys. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [Internet]. 2000. Available from: <http://www.cdc.gov/growthcharts>
23. WHO Model Prescribing Information: Drugs Used in Parasitic Diseases. Second Edition. World Health Organization; 1995.
24. World Health Organization. WHO Model Formulary for Children. 2010.
25. Joyce LeFever Kee SMM. *Clinical Calculations: with Applications to General and Speciality Areas.* Eighth Edition. 2016.

26. The International Pharmacopoeia Fifth Edition. WHO [Internet]. WHO Pharmacopoeia. [cited 2016 May 23]. Available from: <http://apps.who.int/phint/en/p/docf/>
27. Budavari S. The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 13th edition. Whitehouse Station, NJ: Merck; 2001.
28. Batchelor HK, Fotaki N, Klein S. Paediatric oral biopharmaceutics: key considerations and current challenges. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014 Jun;73:102–26.
29. Nicolas J-M, Bouzom F, Hugues C, Ungell A-L. Oral drug absorption in pediatrics: the intestinal wall, its developmental changes and current tools for predictions. *Biopharm Drug Dispos.* 2016 Dec 15;
30. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med.* 2003 Sep 18;349(12):1157–67.
31. van den Anker JN, van Lingen RA, Koster M, Heykants J, Sauer PJ. Insufficient ketoconazole concentrations in preterm infants with fungal infections. *Eur J Pediatr.* 1993 Jun;152(6):538.
32. Alcorn J, McNamara PJ. Pharmacokinetics in the newborn. *Adv Drug Deliv Rev.* 2003 Apr 29;55(5):667–86.
33. Sugano K, Kansy M, Artursson P, Avdeef A, Bendels S, Di L, et al. Coexistence of passive and carrier-mediated processes in drug transport. *Nat Rev Drug Discov.* 2010 Aug;9(8):597–614.
34. Chemicalize by ChemAxon [Internet]. Chemicalize. [cited 2016 Oct 20]. Available from: <https://chemicalize.com/#/calculation>

35. Kasim NA, Whitehouse M, Ramachandran C, Bermejo M, Lennernäs H, Hussain AS, et al. Molecular properties of WHO essential drugs and provisional biopharmaceutical classification. *Mol Pharm*. 2004 Jan 12;1(1):85–96.
36. Dahan A, Wolk O, Kim YH, Ramachandran C, Crippen GM, Takagi T, et al. Purely in silico BCS classification: science based quality standards for the world's drugs. *Mol Pharm*. 2013 Nov 4;10(11):4378–90.
37. Lindenberg M, Kopp S, Dressman JB. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. *Eur J Pharm Biopharm Off J Arbeitsgemeinschaft Pharm Verfahrenstechnik EV*. 2004 Sep;58(2):265–78.
38. GlaxoSmithKline. Zentel Product Monograph [Internet]. GlaxoSmithKline. [cited 2017 Feb 20]. Available from: [https://www.gsk.com.au/resources.ashx/prescriptionmedicinesproductschilddataproinfo/1252/FileName/214005870BB4EF194E1B5C2A6F986051/Zentel\\_PI\\_-\\_clean.pdf](https://www.gsk.com.au/resources.ashx/prescriptionmedicinesproductschilddataproinfo/1252/FileName/214005870BB4EF194E1B5C2A6F986051/Zentel_PI_-_clean.pdf)
39. Lab. Elea. Abarax Product Monograph [Internet]. Lab. Elea. [cited 2017 Feb 20]. Available from: <http://www.elea.com/es/productos/1204/354/ABARAX.htm>
40. Merck Sharp & Dohme Corp. Stromectol Product Monograph [Internet]. Merck Sharp & Dohme Corp. [cited 2017 Feb 20]. Available from: [https://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/s/stromectol/stromectol\\_pi.pdf](https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/s/stromectol/stromectol_pi.pdf)
41. ANMAT BI. Lampit Product Monograph [Internet]. ANMAT. [cited 2017 Feb 20]. Available from: [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/enero\\_2016/Dispo\\_0469-16.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/enero_2016/Dispo_0469-16.pdf)
42. Bayer Inc. Biltricide Product Monograph [Internet]. Bayer Inc. [cited 2017 Feb 20]. Available from: <http://omr.bayer.ca/omr/online/biltricide-pm-en.pdf>
43. GlaxoSmithKline. Malarone Product Monograph [Internet]. GlaxoSmithKline. [cited 2017 Feb 20]. Available from: <http://ca.gsk.com/media/591413/malarone.pdf>



44. Fabiano V, Mameli C, Zuccotti GV. Paediatric pharmacology: remember the excipients. *Pharmacol Res.* 2011 May;63(5):362–5.
45. Salunke S, Giacoia G, Tuleu 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.
46. Salunke S, Brandys B, Giacoia G, Tuleu C. The STEP (Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics) database: part 2 - the pilot version. *Int J Pharm.* 2013 Nov 30;457(1):310–22.
47. Aditi Tripathi, Dipika Parmar, Upendra Patel, Ghanshyam Patel, Dhiren Daslaniya, Bhavin Bhimani. Taste Masking: A Novel Approach for Bitter and Obnoxious Drugs. *JPSBR.* 2011;1(3):136–42.
48. Maharaj AR, Edginton AN, Fotaki N. Assessment of Age-Related Changes in Pediatric Gastrointestinal Solubility. *Pharm Res.* 2016 Jan;33(1):52–71.
49. Batchelor H, Ernest T, Flanagan T, Klein S, Turner R, Fotaki N, et al. Towards the development of a paediatric biopharmaceutics classification system: Results of a survey of experts. *Int J Pharm.* 2016 Sep 25;511(2):1151–7.
50. Batchelor H, European Paediatric Formulation Initiative (EUPFI). Paediatric biopharmaceutics classification system: current status and future decisions. *Int J Pharm.* 2014 Aug 5;469(2):251–3.
51. Shawahna R. Pediatric Biopharmaceutical Classification System: Using Age-Appropriate Initial Gastric Volume. *AAPS J.* 2016 May;18(3):728–36.
52. Gandhi SV, Rodriguez W, Khan M, Polli JE. Considerations for a Pediatric Biopharmaceutics Classification System (BCS): application to five drugs. *AAPS PharmSciTech.* 2014 Jun;15(3):601–11.

53. Castro SG, Bruni SS, Lanusse CE, Allemandi DA, Palma SD. Improved albendazole dissolution rate in pluronic 188 solid dispersions. *AAPS PharmSciTech*. 2010 Dec;11(4):1518–25.
54. Pubchem. BENZNIDAZOLE | C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> - PubChem [Internet]. [cited 2017 Feb 8]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/benznidazole>
55. Maximiano FP, Costa GHY, Souza J de, Cunha-Filho MSS da. Caracterização físico-química do fármaco antichagásico benznidazol. *Quím Nova*. 2010;33(8):1714–9.
56. Takano R, Sugano K, Higashida A, Hayashi Y, Machida M, Aso Y, et al. Oral absorption of poorly water-soluble drugs: computer simulation of fraction absorbed in humans from a miniscale dissolution test. *Pharm Res*. 2006 Jun;23(6):1144–56.
57. Trastullo R, Dolci LS, Passerini N, Albertini B. Development of flexible and dispersible oral formulations containing praziquantel for potential schistosomiasis treatment of pre-school age children. *Int J Pharm*. 2015 Nov 10;495(1):536–50.
58. DrugBank, editor. Proguanil. In: DrugBank [Internet]. 2016 [cited 2017 Feb 21]. Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01131>

*Biopharmaceutical optimization in neglected diseases for paediatric patients by applying the provisional  
paediatric biopharmaceutical classification system  
delMoral-Sánchez JM et al., 2018*



**MÓDULO 2.**

**DISEÑO DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMAÉUTICA PEDIÁTRICO**

**Classification of WHO Essential Oral Medicines for Children Applying a  
Provisional Pediatric Biopharmaceutics Classification System**

delMoral-Sanchez JM, Gonzalez-Alvarez I, Gonzalez-Alvarez M, Navarro A, , Bermejo M.

**Pharmaceutics:** Pharmaceutics. 2019 Oct 31;11(11):567.

**DOI:** 10.3390/pharmaceutics11110567.



## **ABSTRACT**

The objective was using the Essential Medicines List for children by the World Health Organization (WHO) to create a pediatric biopharmaceutics classification system (pBCS) of the oral drugs included in the Essential Medicines List by the World Health Organization and to compare our results with the BCS for adults (aBCS). Several methods to estimate the oral drug dose in different pediatric groups were used to calculate dose number (Do) and solubility (high/low). The estimation of the gastrointestinal water volume was adapted to each pediatric group. Provisional permeability classification was done by comparison of each drug lipophilicity versus metoprolol as the model drug of high permeability. As a result, 24.5% of the included drugs moved from the favorable to unfavorable class (i.e., from high to low solubility). Observed changes point out potential differences in product performance in pediatrics compared to adults, due to changes in the limiting factors for absorption. BCS Class Changes 1 to 2 or 3 to 4 are indicative of drugs that could be more sensitive to the choice of appropriate excipient in the development process. Validating a pBCS for each age group would provide a valuable tool to apply in specific pediatric formulation design by reducing time and costs and avoiding unnecessary pediatric experiments restricted due to ethical reasons. Additionally, pBCS could minimize the associated risks to the use of adult medicines or pharmaceutical compound formulations.

### **Keywords**

Pediatrics  
Biopharmaceutics  
BCS  
Solubility  
Permeability  
Safe

## INTRODUCTION

The objective of this paper was using the Essential Medicines List for children by the World Health Organization (WHO) to create a provisional pediatric biopharmaceutics classification system (pBCS) for oral drugs and to compare our results with the BCS for adults (aBCS).

Since 2007, the WHO has provided the WHO Model List of Essential Medicines for Children [1]; a core drug list for a basic health-care system. This resource list considers the safest, efficacious and cost-effective drugs for priority pathologies in pediatrics up to 12 years old [1]. All immediate release oral drugs from the sixth edition of this list were selected for this work.

The need for and importance of developing appropriate, safe and effective medicines for pediatrics have now been recognized. Pediatrics have long been considered as a therapeutically disregarded group [2]. This fact lies in the therapeutic gap that originates from formulation development (mainly focused on adults), low availability of commercial pediatric drugs for pediatric use and physiological and anatomical differences relative to the adult population.

In younger pediatrics, neonates and infants, the therapeutic-risk benefits associated with drug treatment may be different from those in adults. Developmental physiological differences (as the composition of gastrointestinal fluids and the presence or activity of intestinal drug metabolizing enzymes and efflux transporters) can markedly alter the bioavailability of drugs [3]. Age-related changes in the characteristics of luminal fluids such as pH may lead to changes in drug solubility and, therefore, in absorption since only the dissolved drug would be available for absorption [4,5]. Since fluctuations in pH may influence ionizable drugs and the relative amount of unionized available drug, there could be changes in absorption during maturation [3]. The gastric pH of the newborn is approximately neutral, and within the first 48 h of life, the gastrointestinal pH decreases to adult values and then for the first month increases back to values close to neutrality. After the first month, gastric pH decreases progressively to reach similar values as in adults by two years of age [4,6,7].

On the other hand, another determinant of bioavailability is ontogenic changes in the expression of drug metabolizing enzymes and transporters [6,8], which would mark the first pass effect and consequently would change the oral absorbed fraction. For example, the CYP3A4 isoenzyme increases expression and activity with age [9]. CYP3A4 is



practically undetectable in neonates, and its expression increases with age, reaching a maximum level at two years of age [6,9]. Likewise, in these age groups, there is immature intestinal activity of alkaline phosphatase, glucuronidation enzymes and carboxylesterase-2. Conversely, there are no differences in p-glycoprotein expression, the most studied intestinal efflux transporter [6] from the earliest stages of life to adults [6].

Many drugs are formulated as pharmaceutical forms that are often not appropriate for pediatrics, such as tablets or capsules [10]. Children need different oral dosage formulations from adults mainly due to their developmental capabilities in swallowing ability, palatability and dosage requirements. Especially in pediatrics, palatability is closely related to acceptance and adherence. Consequently, bitterness, trigeminal irritation and perceptible malodors must be minimized [11,12].

The increasing need for age-related medicines in pediatrics could be met by extemporaneous formulations. The compounding of an extemporaneous formula is not allowed if an authorized commercial pharmaceutical product (adequate for a particular age group) exists [13], but the reality in the clinical setting is that for some age groups, that is not the case, while extemporaneous formulation is still used as the only alternative to the therapeutic need [7,14]. Although solid products have higher stability than liquid formulations [15], this practice can solve the problem of swallowing capability and dose adjustments, but these manufactured preparations can be a risk to safety, efficacy and quality, because there is little or no information for compatibility between the original medicine and additional excipients or their effect in children [16]. The excipients used in formulations designed for children should be appropriate for each age group [15] because, as is known, these are not inert substances [16] and cannot be supposed to have the same effects in pediatrics as in adults. The most common example is early stage children who are not able to metabolize or eliminate them as adults [17,18]. The ideal situation in the development of pediatric formulations is the minimal use of added excipients, both in number and quantity [8].

The Biopharmaceutics Classification System (BCS) has been established as the predictor of drug absorption in pharmaceutical development, simplifying approval and drug development

processes [19]. BCS considers the fundamental parameters controlling the absorption of any drug administered orally [20], drug solubility and drug permeability, and it classifies the drugs into four groups (Class 1: high permeability, high solubility; Class 2: high

permeability, low solubility; Class 3 low permeability, high solubility; and Class 4: low permeability, low solubility). The BCS class in combination with the drug product dissolution rate determines the feasibility of granting biowaivers, i.e., the possibility of demonstrating bioequivalence with in vitro dissolution studies [21,22]. A drug is considered highly permeable when the amount of drug absorbed is greater than 85–90% of the total administered dose [21,22]. High solubility drugs are those in which the highest strength (FDA) or highest single dose (EMA) is soluble in 250 mL of aqueous media (pH range 1–6.8) derived from typical bioequivalence study protocols [23].

Children’s idiosyncrasies and physiological differences from adults justify the need for a specific pediatric Biopharmaceutics Classification System (pBCS), preferably by age group. The main reasons for the need for a pediatric BCS are to promote pediatric-fitted formulations’ development and to try to assess the risk of the inadequacy of an adult formulation to pediatrics [24]. Furthermore, a pediatric pBCS could help to identify the risks associated with extemporaneous formulation as low solubility drugs would be in particular sensitive to formulation differences, highlighting the relevance of standardized formulations across health institutions to ensure consistent performance.

For all the above mentioned reasons, the development of a pediatric BCS could improve pediatric drug product development. Moreover, this classification system endeavor will be more complicated than an adult BCS due to the complexity of pediatric groups. In the present work, we attempted a provisional pBCS classification to explore how many drugs could potentially present challenges in some pediatric groups and thus being candidates for harmonized extemporaneous formulations in the hospital setting and to further develop age appropriate oral formulations.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **Pediatric Solubility Classification**

Pediatric drug solubility classification was determined via dimensionless pediatric dose number calculation with the following equation [25]:

$$D_{0p} = (M_{0p}/V_{0p})/C_s$$

where  $M_{op}$  is the pediatric highest dose (in milligrams),  $V_{op}$  is the pediatric reference volume (predicted water volume in milliliters taken with a dose) and  $C_s$  is the solubility of the drug in water in milligrams per milliliter.

Highly soluble drugs were considered those with calculated dose number  $\leq 1$ .

Unlike the adult classification, there would not be a single pBCS classification. Each subgroup used would provide a different dose number because dose and pediatric reference volume are age-related factors.

Three different pediatric subgroups were considered [24,26,27]: neonate (0–1 month), infant (1–24 months) and child (2–12 years). For each group, the volume was estimated based on the volume of gastric fluids in fasted children, approximately 0.56 mL/kg [28–30], relative to the gastric volume of a 70 kg fasted adult (37.1 mL) [29,30] and BCS adult volume of 250 mL. A 0.56 mL/kg value was applied to all the studied groups as a conservative estimation. This estimation could be improved in the future when better estimations of fluid intestinal content become available. Subgroup  $V_0$  was estimated from:

$$V_0 (\text{mL}) = [(0.56 \text{ mL/kg} \times \text{weight (kg)}) / 37.1 \text{ mL}] / 250 \text{ mL}$$

where weight was taken to be the 50<sup>th</sup> percentile of boy values in the WHO growth charts [31] for neonates (mean age: 0.5 months) and infants (mean age: 12.5 months) and the Center of Disease Control and Prevention Charts [32] for children (mean age: 7 years).

Referenced  $M_{op}$  for each age group was obtained from the British National Formulary of Children [33], WHO Model Formulary for Children [34], WHO Model Prescribing Information: Drugs Used in Parasitic Diseases [35] and, conversely, via common clinical equations [36]: Fried's Rule (FR) (in neonates), Clark's Rule (CR) (in infants and children) and Body Surface Area method (BSA) (in all groups).

**Fried's Rule:** [age (months)/150]  $\times$  adult dose

**Clark's Rule:** [weight (pounds)/150]  $\times$  adult dose

**BSA method:** [BSA patient ( $\text{m}^2$ )/1.73  $\text{m}^2$ ]  $\times$  adult dose

For dose calculation with the BSA method and for referenced doses expressed in mg/kg, the same resources were used as for calculating the reference volume [31,32]. The

referenced dose was considered as the gold standard because it is based on clinical use. Alternative dosages were included since some drugs do not have an associated dose in the selected literature.

Drug solubility values (milligrams per milliliter) were obtained from The International Pharmacopoeia [37] and Merck Index [38]. The most conservative values were applied. The estimated lower solubility limit of the values range defined in USP [39] according to Table 1 were necessary in drugs with an unavailable solubility specific value.

<b>Descriptive term (solubility definition)</b>	<b>Parts of solvent required for one part of solute</b>	<b>Solubility range (mg/mL)</b>	<b>Solubility assigned (mg/mL)</b>
Very soluble (vs)	<1	>1000	1000
Freely soluble (fs)	from 1 to 10	100–1000	100
Soluble (s)	from 10 to 30	33–100	33
Sparingly soluble (sps)	from 30 to 100	10–33	10
Slightly soluble (ss)	from 100 to 1000	1–10	1
Very slightly soluble (vss)	from 1000 to 10000	0.1–1	0.1
Practically insoluble (pi)	>10000	<0.1	0.01

Table 1. Solubility definitions [36,39,40].

## Permeability Classification

For permeability value assignment, passive transcellular diffusion was considered as the single transport mechanism across biological membranes, dismissing the possible carrier-mediated mechanisms [41]. Therefore, permeability classification was based on partition coefficient,  $\log P$  (n-octanol/water partition coefficient) and its relationship with human intestinal permeability.  $\log P$  values were obtained from the Chemicalize platform [42].

Metoprolol was selected as the benchmark between low or high permeable drug ( $\log P$  1.76) [40,43,44].  $\log P$  values lower than 1.76 were associated with low permeability, and  $\log P$  values larger than or equal to 1.76 were associated with high permeability.

## RESULTS

### Classification of Drug Solubility

The common estimated parameters for all included drugs to calculate the solubility are displayed in Table 2.

Parameters	Neonate (0.5 months)	Infant (12.5 months)	Child (7 years)
P50 <sup>th</sup> Weight (kg) [31,32]	3.7	9.8	23.
P50 <sup>th</sup> Length (cm) [31,32]	52.5	77.0	122.0
BSA (m <sup>2</sup> )	0.23	0.46	0.88
Normalized $V_{0p}$ (mL)	13.96	36.98	86.79

Table 2. Shared parameters to obtain the pediatric biopharmaceutics classification system (pBCS) classification. BSA, body surface area

Figure 1 shows the percentage of drugs with respect to the total that resulted in being highly soluble.

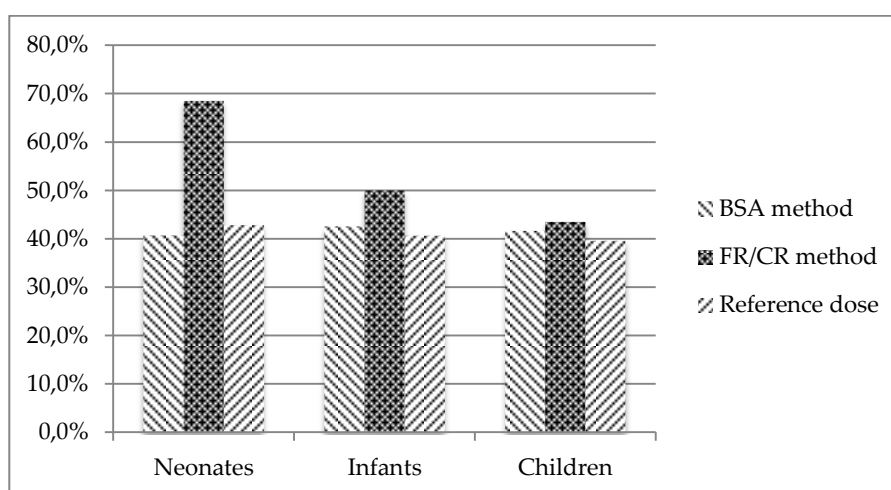


Figure 1. Distribution of high solubility drugs for each age group (FR: Fried's Rule, CR: Clark's Rule).

### Classification of Drug Permeability

Similar to other studies [40,43,44], the classification was based on the relationship between  $\log P$  values and human intestinal permeability. Since drugs with estimated  $\log P$  values greater than or equal to 1.76 were rated as high permeability drugs, 59 of the drugs selected (41.3%) were assigned to this group. The remaining 84 drugs (58.7%) were classified as low permeability class.

## Provisional pediatric Biopharmaceutics Classification System (pBCS) Classification of the WHO Essential Oral Medicines for Children

The sixth version of the WHO Essential Oral Medicines for Children provides 143 drugs for oral administration. All these drugs were classified according to a provisional pBCS. Figures 2–4 show the provisional pBCS distribution for each pediatric subgroup, according to each dosage method.

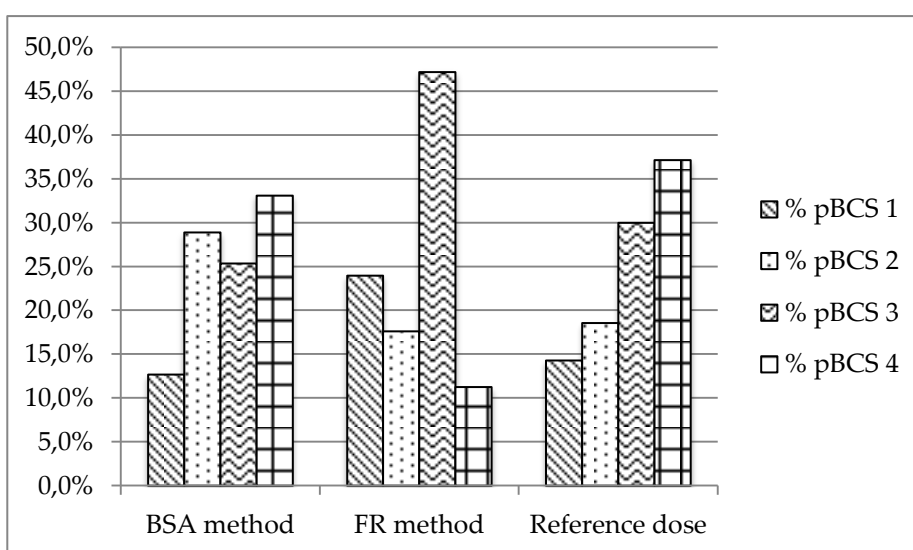


Figure 2. Distribution of provisional pBCS classification in neonates (0–1 month).

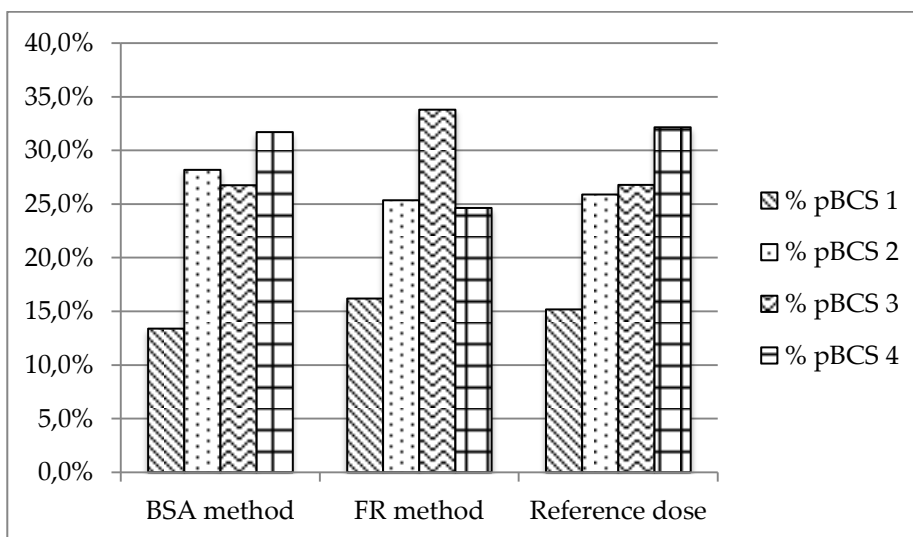


Figure 3. Distribution of provisional pBCS classification in infants (1–24 months).

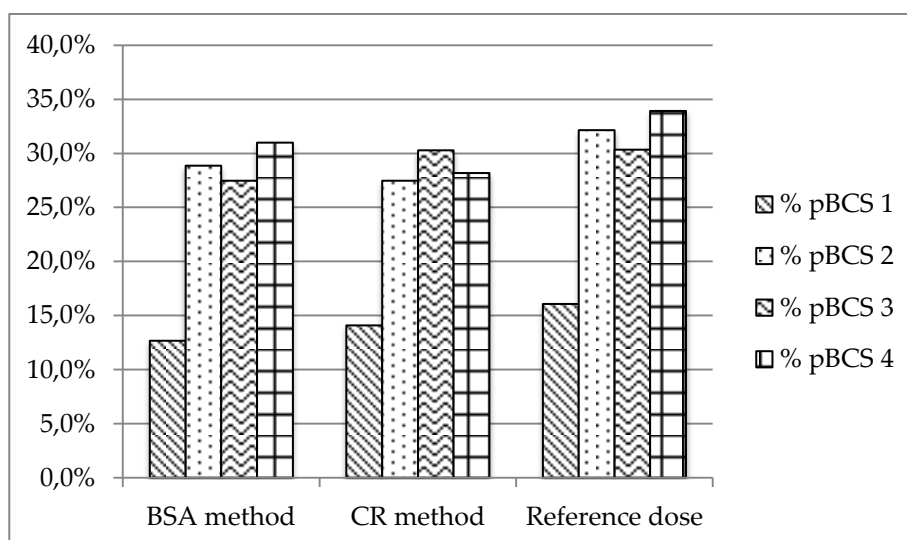


Figure 4. Distribution of provisional pBCS classification in children (2–12 years).

Table A1 found in Appendix A summarizes our provisional pBCS classification of the orally administered Essential Medicines for Children according to their  $\log P$  and the calculated  $D_{op}$  using the pediatric reference volume for each subgroup and different dosages.

## Comparing Provisional pediatric Biopharmaceutics Classification System (pBCS) with BCS in Adults

Table 3 shows drugs with unfavorable changes to BCS adults, and Table 4 shows favorable changes. Unfavorable changes were defined as those changes that involve a switch to a low solubility class (1 to 2 or 3 to 4) from adult BCS (aBCS) to pBCS. Inversely, class switches to a high solubility class (2 to 1 or 4 to 3) from aBCS to pBCS were defined as favorable changes.

Drugs	Provisional pBCS									Provisional aBCS
	Neonate (0.5 months)			Infant (12.5 months)			Child (7 years)			
	BSA-R	Fr-R	Ref	BSA-R	Fr-R	Ref	BSA-R	Cr-R	Ref	
Acetylsalicylic acid	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3
Acyclovir	4	3	4	4	4	4	4	4	4	3
Amodiaquine	2	2	-	2	2	2	2	2	2	1
Amoxicillin	4	3	4	4	4	4	4	4	4	3
Benznidazole	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3
Calcium gluconate	4	3	4	4	3	4	4	4	4	3
Cephalexin	4	3	4	4	4	4	4	4	4	1
Chloramphenicol	4	3	4	4	3	4	4	4	4	3
Ciprofloxacin	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3
Clindamycin	3	3	3	3	3	3	3	3	3	1
Dexamethasone	4	3	-	4	4	4	4	4	4	3
<i>Digoxin</i>	1	1	2	1	1	2	1	1	1	1
<i>Enalapril</i>	3	3	3	3	3	3	3	3	3	1
Ethambutol	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Fluconazole	4	3	4	4	3	4	4	4	4	3
Flucytosine	4	3	4	4	3	4	4	3	4	3
Fludrocortisone	3	3	4	3	3	4	3	3	4	3
<i>Folic acid</i>	3	3	4	3	3	4	3	3	3	3
Haloperidol	2	1	-	2	1	-	2	1	2	2
Hydrochlorothiazide	4	3	4	4	4	4	4	4	4	3
Hydrocortisone	4	3	4	4	3	3	4	3	3	1
Mefloquine	2	2	-	2	2	2	2	2	2	1
Mercaptopurine	4	4	-	4	4	-	4	4	-	2
Methotrexate	4	4	-	4	4	-	4	4	-	3
Neostigmine	3	3	3	3	3	3	3	3	3	1
Nifurtimox	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3
Nystatin	4	3	4	4	4	4	4	4	4	3
Omeprazole	2	1	2	1	1	2	1	1	2	1
Phenobarbital	4	3	4	3	3	4	3	3	4	3
Prednisolone	4	3	-	4	4	4	4	4	4	1
Proguanil	2	1	2	2	1	2	2	2	2	1
Propylthiouracil	4	3	4	4	4	4	4	4	4	3
Pyrazinamide	4	3	-	4	4	4	4	4	4	3
<i>Quinine sulfate</i>	2	1	-	2	2	-	2	2	2	1
Riboflavin	4	3	4	4	3	4	3	3	4	3

Table 3. Provisional pBCS classification of drugs with unfavorable changes with respect to adult BCS (aBCS). Drugs with unfavorable changes with the referenced dose dosage in all age stages are given in bold. Drugs in italics indicate changes in pBCS classification with the referenced dose not in all of the age stages. Abbreviations: BSA-R, body surface dosage; Fr-R, Fried's Rule dosage; Cr-R, Clark's Rule dosage; Ref, referenced dosage; aBCS, adult BCS.



*Classification of WHO Essential Oral Medicines for Children Applying a Provisional Pediatric Biopharmaceutics Classification System*

*delMoral-Sánchez JM et al., 2019*

Drugs	Provisional pBCS									Provisional aBCS
	Neonate (0.5 months)			Infant (12.5 months)			Child (7 years)			
	BSA-R	Fr-R	Ref	BSA-R	Fr-R	Ref	BSA-R	Cr-R	Ref	
Acetylcysteine	4	3	4	4	4	4	4	4	4	<b>4</b>
Allopurinol	4	3	-	4	4	4	4	4	4	<b>4</b>
Artesunate	2	1	-	2	2	2	2	2	2	<b>2</b>
Azithromycin	2	1	2	2	2	2	2	2	2	<b>2</b>
Cefixime	4	3	-	4	4	4	4	4	4	<b>4</b>
Clarithromycin	2	1	2	2	2	2	2	2	2	<b>2</b>
Dapsone	4	3	-	4	4	4	4	4	4	<b>4</b>
Diazepam	2	1	2	2	2	2	2	2	2	<b>2</b>
Diloxanide	2	1	-	2	1	1	2	1	1	<b>2</b>
Doxycycline	4	3	-	4	4	-	4	4	4	<b>4</b>
<i>Fluoxetine</i>	1	1	1	1	1	1	2	2	2	<b>2</b>
Furosemide	4	3	4	4	4	4	4	4	4	<b>4</b>
Ivermectin	2	1	-	2	2	-	2	2	2	<b>2</b>
<i>Levofloxacin</i>	4	3	-	4	4	-	4	4	3	<b>4</b>
Linezolid	4	3	4	4	3	4	4	4	4	<b>4</b>
Loratadine	2	1	-	2	2	2	2	2	2	<b>2</b>
Morphine	4	3	3	4	4	3	4	4	3	<b>4</b>
Moxifloxacin	4	3	-	4	4	-	4	4	-	<b>4</b>
<i>Phytomenadione</i>	2	1	2	2	2	1	2	2	1	<b>2</b>
Pyrimethamine	2	1	2	2	2	2	2	2	2	<b>4</b>
Retinol	2	1	2	2	2	2	2	2	2	<b>2</b>
Tioguanine	4	3	-	4	3	-	4	3	-	<b>4</b>
Trimethoprim	4	3	4	4	3	4	4	4	4	<b>4</b>
Voriconazole	2	1	-	2	2	-	2	2	2	<b>2</b>

Table 4. Provisional pBCS classification of drugs with favorable changes with respect to aBCS. Drugs with favorable changes with the referenced dose dosage in all age stages are given in bold. Drugs in italics indicate changes in pBCS classification with the referenced dosage not in all of the age stages. Abbreviations: BSA-R, body surface dosage; Fr-R, Fried's Rule dosage; Cr-R, Clark's Rule dosage; Ref, referenced dosage; aBCS, adult BCS.

## DISCUSSION

### Drug Solubility Classification

Drug solubility, highest dose and volume are parameters that vary among all pediatric groups and as a consequence may change the solubility classification [45].

It is important to note that the BCS is based on adult fasted states, and these conditions are difficult to achieve in neonates and the youngest infants due to breastfeeding frequency or formula meals [45]. Instead, Hens et al. [46] found in their study that the youngest children preferred liquid formulations as solutions or suspensions, which do not require extra liquid for swallowing. In this case, the available liquid for drug dissolution would be the volume provided by the liquid formulation plus the one available in fasted or fed stomach [45,46].

Solubility is a critical factor since the dissolved drug is the one that is available for absorption and would determine bioavailability. It is important to note that solubility widely increases with temperature. Solubility data used in this study correspond to calculations performed at 25 °C; body temperature may increase drug solubility, and for that reason, this classification could be considered on the conservative side.

In addition, gastrointestinal fluid composition may lead to changes in drug properties like solubility [47], affecting directly poorly soluble drugs (BCS Class 2 and 4 drugs). Compared to adults, neonates are the pediatric subgroup with more important composition differences such as pH, presence of milk/formula or bile salt concentration [47].

In this study, as well as for adults, dose number was used to estimate solubility class, but varying the volume according to age ranges. Since the permeability classification in the adult and pediatric subjects has been compared in relation to the partition coefficient  $\log P$ , the determinant factor of a change in the pBCS in the present study is the estimated dose number. It has been suggested that using reduced volumes and reduced doses in pediatrics compared to adult values, the effect on the BCS classification is minimal [30,48]; therefore, it should not be affected in most drugs. In the present study, 24.5% of drugs showed an unfavorable change in BCS class, which is not a negligible percentage.

In regard to solubility between age groups (Figure 1), in infants (12.5 months) and children (seven years), there was more homogeneity among dosages than in neonates (0.5 months). In neonates, dosage via Fried's rule provided lower doses compared to BSA dosage or the reference dose, identifying drugs as highly soluble and, perhaps, providing sub-therapeutic treatment. Additionally, this dose underestimation caused the majority of favorable changes

in pBCS relative to aBCS. Low calculated doses resulted in a low  $D_{0p}$ , and therefore, a pBCS group changes to another with a favorable solubility classification.

If dosage by Fried's rule in neonates is not taken into account, all percentages are around 40–50% of highly soluble drugs (Figure 1). This percentage could be the potential drug products that may profit from the biowaiver approach, i.e., demonstrating bioequivalence with in vitro dissolution bioequivalence tests. If those drugs are candidates for a waiver of in vivo bioequivalence testing, the development process is facilitated much more in pediatrics in which the ethical implications of any clinical study are a great concern. Unfortunately, this percentage was lower than that the estimated for adults (40–50% vs. 67% [40]) by Kasim et al. [40].

A relevant limitation of this study related to BCS classification in children is the lack of consensus about the reference volumes of each pediatric subgroup and the volume of liquid taken with medicines [29]. Furthermore, the water amount taken is a conservative factor because: (1) it is an estimate of the fluid volume available in the gastrointestinal tract under the fasted state condition [27]; and (2) neonates and the youngest children are in a fed state most of the time due to the higher frequency of food intake according to breastfeeding [45,47].

There are currently three methods to calculate the reference volume in the bibliography: (1) using a fixed value of 25 mL for all age groups [8], (2) using a related volume to BSA [24,36] and (3) using fasted gastric volumes linked to body weight [4,30], this latter method having been used in the present study due to it being the most conservative. This fact emphasizes the need for additional research on gastrointestinal pediatric fluid volumes.

Drugs with unfavorable changes in solubility classification are those that originated the changes in the pBCS classification (Table 3), as the permeability classification was considered equal in adult BCS. This aspect is also a limitation of this study as eventually, intestinal permeability may also change with maturation. For example, molecules that undergo a change from 3 to 4 in all stages and with dosing by the referenced dose method are acetylsalicylic acid, amoxicillin or nystatin. Mefloquine and omeprazole experienced a change from 1 to 2.

Furthermore, additional consideration for pBCS should be given to the fact that there are pediatric subgroups with a wide range of age. The estimation of doses and volumes with the means of the age of each subgroup was considered as a limitation of the present study because these calculations might not represent the entire group.

## Drug Permeability Classification

There is limited biopharmaceutical and pharmacokinetic information on drug permeability in pediatrics [30,45], especially in early ages, which is an under researched area [49]. Due to this deficiency, alternative methods are needed, as for instance to correlate permeability with physicochemical parameters such as  $\log P$  to allow for a provisional estimation and physiologically based pharmacokinetics (PBPK) modelling [45].

It is generally accepted that the greatest differences between adults and children are found in children less than two years of age [30,50]. During development, permeability changes progressively from birth to two years of age, when it is considered equivalent to the permeability data in adults [4]. Younger children have a great component of paracellular absorption [30], and this mechanism has been ignored in the present study as stated above, so we consider this fact as a limitation. Most of the selected drugs (58.7%) were classified as low permeability drugs with the used method based on  $\log P$ .

Currently, pharmaceutical companies use biopharmaceutics to predict in vivo performance in medicines' development. This design method by biopharmaceutical tools is extensively explored for adults, but not for pediatrics [51]. As explained above, pediatric subjects are not small adults. Age related physiological and anatomical changes affect drug absorption distribution, metabolism and excretion [52], so it is essential to characterize those changes to get accurate pharmacokinetic predictions in all age groups.

Three main biopharmaceutical tools are presently recognized as essential elements for drug development and part of regulatory submissions: PBPK models (in silico), dissolution tests of the formulation (in vitro) and BCS classification. Extrapolating of aBCS is not a straightforward task, and the predictive capability of PBPK for pediatrics is still in its initial stages of development, although it is fortunately rapidly evolving [50,52] since realistic levels of variability within each age group are incorporated into the tool [53]. The main reason for the low predictive capability is mainly due to a lack of validated pediatric PBPK models for oral drug absorption and disposition [50,54]. Despite this, developing drug formulations by these models will undoubtedly play a critical role.

For example, Khalil et al. [54] studied the use of PBPK models with sotalol in all pediatric stage groups by applying two different models: Simcyp<sup>®</sup> (Simcyp Ltd., Sheffield, U.K.) and PK-SIM<sup>®</sup> (Bayer Technology Services GmbH, Leverkusen, Germany). They concluded that the lower predictive performance was seen in neonates; in contrast with the other pediatric groups with good model predictability. In this respect, the youngest groups are in

general the most disadvantaged due to their bigger and still not well characterized physiological and anatomical differences. Developing this line of biopharmaceutical research would help the development process of specific pediatric formulations.

PBPK would be the optimal tool for permeability prediction in pediatric patients. In addition, a validated pBCS system would facilitate formulation development, as the rate limiting factors would be identified thus the adequate pharmaceutical technology that could be used to overcome them. In parallel formulation comparison would be made with the adequate tool either in *in vivo* bioequivalence trials or in *in vitro* dissolution studies.

### **Provisional pBCS Classification**

Considering drug solubility, permeability based on the  $\log P$  method and highest doses administered, all 143 WHO Essential Oral Drugs for pediatrics were classified into a provisional pBCS.

The distribution of BCS classes in the 143 studied drugs according to the reference dosage method (Figures 2–4) was 12.9%/14.3%/16.1% (neonates/infants/children) for Class 1, 20.0%/26.8%/32.1% for Class 2, 30.0%/26.8%/31.3% for Class 3 and 37.1%/32.1%/33.0% for Class 4. Homogeneity in BCS class according to all considered dosages was found (Table 4), except for Fried's rule dosage in neonates. In this case, higher percentages of high solubility classes (Classes 1 and 3) were found due to possible underdosing mentioned above.

Considering unfavorable changes (Table 3), 24.5% of classified drugs modified their class between aBCS and pBCS to an unfavorable class. Furthermore, 77.1% of these drugs with unfavorable changes showed a switch in reference dose in all stage groups.

When an extemporaneous formulation for pediatrics in the hospital setting is unavoidable due to the lack of an adequate commercial authorized one, excipients could affect formulation performance for Class 2 and 4 drugs for which solubility and dissolution are the limiting factors affecting fraction absorbed. In those cases, different formulations in different hospitals may have different rates and extents of absorption. The clinical relevance of such differences will depend on the particular drug, but this potential risk could be avoided with the harmonization of the compound formulas across institutions.

Observed changes point out also potential differences in product performance in pediatrics compared to adults, due to the change in the limiting factors for absorption. As mentioned,

the BCS class changes from 1 to 2 or 3 to 4 are indicative of drugs that could be more sensitive to the choice of appropriate excipient in the development process. Validating a pBCS for each age group would provide a valuable tool to apply in specific pediatric formulation design by reducing time and costs and avoiding unnecessary pediatric experiments restricted by ethical reasons. With a validated pBCS, the biowaiver approach, i.e., the demonstration of formulations' bioequivalence by in vitro dissolution studies, would be of application, as it is currently used in medicines for adults. Additionally, pBCS could minimize the associated risks to the use of adult medicines on pharmaceutical compound formulations for children.

## CONCLUSIONS

On average, 24.5% of the 143 drugs evaluated in the present study modified their class between aBCS and the proposed pBCS to an unfavorable class (i.e., from high to low solubility). Even if the proposed pBCS would need further refinement, this percentage is not negligible.

Research in neonates and younger infants needs to be prioritized because there is less certainty of our knowledge about their gastrointestinal physiological factors affecting oral absorption. The great physiological differences between adults and youngest children place this group in a weaker position where predictive modelling from adults is still inadequate and the access to clinical research is limited due to ethical barriers. Pediatric biopharmaceutics and a validated pBCS can be risk-assessment tools in the necessary optimization tasks for developing age appropriate oral medicines. Due to the potential changes found in the present study regarding adults, developing a validated pBCS would help to improve the safety of pediatric therapeutics.

*Classification of WHO Essential Oral Medicines for Children Applying a Provisional Pediatric Biopharmaceutics Classification System*

*delMoral-Sánchez JM et al., 2019*

**Table A.1.** Provisional pBCS classification of oral drugs from the WHO Model List of Essential Medicines for Children. Abbreviations: BSA-R, body surface dosage; Fr-R, Fried's rule dosage; Cr-R, Clark's rule dosage; Ref, referenced dosage; aBCS, adult BCS.

Drugs	Provisional pBCS									Provisional aBCS
	Neonate (0.5 months)			Infant (12.5 months)			Child (7 years)			
	BSA-R	Fr-R	Ref	BSA-R	Fr-R	Ref	BSA-R	Cr-R	Ref	
<i>Drugs with unfavorable changes between aBCS and pBCS</i>										
Acetylsalicylic acid	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3
Acyclovir	4	3	4	4	4	4	4	4	4	3
Amodiaquine	2	2	-	2	2	2	2	2	2	1
Amoxicillin	4	3	4	4	4	4	4	4	4	3
Benznidazole	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3
Calcium gluconate	4	3	4	4	3	4	4	4	4	3
Cephalexin	4	3	4	4	4	4	4	4	4	1
Chloramphenicol	4	3	4	4	3	4	4	4	4	3
Ciprofloxacin	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3
Clindamycin	3	3	3	3	3	3	3	3	3	1
Dexamethasone	4	3	-	4	4	4	4	4	4	3
Digoxin	1	1	2	1	1	2	1	1	1	1
Enalapril	3	3	3	3	3	3	3	3	3	1
Ethambutol	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Fluconazole	4	3	4	4	3	4	4	4	4	3
Flucytosine	4	3	4	4	3	4	4	3	4	3
Fludrocortisone	3	3	4	3	3	4	3	3	4	3
Folic acid	3	3	4	3	3	4	3	3	3	3
Haloperidol	2	1	-	2	1	-	2	1	2	2
Hydrochlorothiazide	4	3	4	4	4	4	4	4	4	3
Hydrocortisone	4	3	4	4	3	3	4	3	3	1
Mefloquine	2	2	-	2	2	2	2	2	2	1
Mercaptopurine	4	4	-	4	4	-	4	4	-	2
Methotrexate	4	4	-	4	4	-	4	4	-	3
Neostigmine	3	3	3	3	3	3	3	3	3	1
Nifurtimox	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3
Nystatin	4	3	4	4	4	4	4	4	4	3
Omeprazole	2	1	2	1	1	2	1	1	2	1
Phenobarbital	4	3	4	3	3	4	3	3	4	3
Prednisolone	4	3	-	4	4	4	4	4	4	1
Proguanil	2	1	2	2	1	2	2	2	2	1
Propylthiouracil	4	3	4	4	4	4	4	4	4	3
Pyrazinamide	4	3	-	4	4	4	4	4	4	3
Quinine sulfate	2	1	-	2	2	-	2	2	2	1
Riboflavin	4	3	4	4	3	4	3	3	4	3
<i>Drugs with favorable changes between aBCS and pBCS</i>										
Acetylcysteine	4	3	4	4	4	4	4	4	4	4
Allopurinol	4	3	-	4	4	4	4	4	4	4
Artesunate	2	1	-	2	2	2	2	2	2	2
Azithromycin	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2
Cefixime	4	3	-	4	4	4	4	4	4	4
Clarithromycin	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2
Dapsone	4	3	-	4	4	4	4	4	4	4
Diazepam	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2
Diloxanide	2	1	-	2	1	1	2	1	1	2
Doxycycline	4	3	-	4	4	-	4	4	4	4
Fluoxetine	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2
Furosemide	4	3	4	4	4	4	4	4	4	4

Ivermectin	2	1	-	2	2	-	2	2	2	2
Levofloxacin	4	3	-	4	4	-	4	4	3	4
Linezolid	4	3	4	4	3	4	4	4	4	4
Loratadine	2	1	-	2	2	2	2	2	2	2
Morphine	4	3	3	4	4	3	4	4	3	4
Moxifloxacin	4	3	-	4	4	-	4	4	-	4
Phytomenadione	2	1	2	2	2	1	2	2	1	2
Pyrimethamine	2	1	2	2	2	2	2	2	2	4
Retinol	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2
Tioguanine	4	3	-	4	3	-	4	3	-	4
Trimethoprim	4	3	4	4	3	4	4	4	4	4
Voriconazole	2	1	-	2	2	-	2	2	2	2

*Drugs with no changes between aBCS and pBCS*

Abacavir	3	3	-	3	3	3	3	3	3	3
Albendazole	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Amitriptyline	1	1	-	1	1	-	1	1	1	1
Ascorbic acid	3	3	-	3	3	3	3	3	3	3
Atazanavir	2	2	-	2	2	-	2	2	2	2
Azathioprine	4	4	-	4	4	4	4	4	4	4
Caffeine citrate	-	-	3	-	-	-	-	-	-	3
Calcium folinate	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Carbamazepine	2	2	-	2	2	2	2	2	2	2
Chloroquine	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Chlorpromazine	1	1	-	1	1	1	1	1	1	1
Cholecalciferol	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Cyclosporin A	2	2	-	2	2	2	2	2	2	2
Clavulanic acid	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Clofazimine	2	2	-	2	2	2	2	2	2	2
Cloxacillin	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Cyclizine	4	4	-	4	4	4	4	4	4	4
Cyclophosphamide	3	3	-	3	3	3	3	3	3	3
Cycloserine	3	3	-	3	3	-	3	3	3	3
Darunavir	2	2	-	2	2	-	2	2	2	2
Delamanid	2	2	-	2	2	-	2	2	-	2
Diethylcarbamazine	3	3	-	3	3	3	3	3	3	3
Docusate sodium	1	1	-	1	1	1	1	1	1	1
Efavirenz	2	2	-	2	2	2	2	2	2	2
Entecavir	3	3	-	3	3	-	3	3	-	3
Ethionamide	4	4	-	4	4	-	4	4	4	4
Ethosuximide	3	3	-	3	3	3	3	3	3	3
Etoposide	4	4	-	4	4	4	4	4	4	4
Griseofulvin	2	2	-	2	2	2	2	2	2	2
Hydroxycarbamide	3	3	-	3	3	-	3	3	3	3
Hydroxychloroquine	1	1	-	1	1	1	1	1	1	1
Ibuprofen	2	2	-	2	2	2	2	2	2	2
Isoniazid	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Itraconazole	2	2	-	2	2	2	2	2	2	2
Lactulose	3	3	-	3	3	3	3	3	3	3
Lamivudine	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Lamotrigine	1	1	-	1	1	-	1	1	1	1
Levamisole	1	1	-	1	1	1	1	1	1	1
Levothyroxine	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Lopinavir	2	2	-	2	2	2	2	2	2	2
Mebendazole	2	2	-	2	2	2	2	2	2	2
Mesna	3	3	-	3	3	-	3	3	-	3
Metformin	3	3	-	3	3	-	3	3	-	3
Methadone	1	1	1	1	1	-	1	1	-	1
Methylprednisolone	4	4	-	4	4	4	4	4	4	4
Metoclopramide	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Metronidazole	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Midazolam	1	1	-	1	1	1	1	1	1	1



*Classification of WHO Essential Oral Medicines for Children Applying a Provisional Pediatric Biopharmaceutics Classification System*

*delMoral-Sánchez JM et al., 2019*

Miltefosine	2	2	-	2	2	-	2	2	-	2
Nevirapine	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Niclosamide	2	2	-	2	2	2	2	2	2	2
Nitrofurantoin	4	4	-	4	4	4	4	4	4	4
Ondansetron	1	1	-	1	1	1	1	1	1	1
Oseltamivir	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Oxamniquine	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
P-amino salicylic acid	3	3	-	3	3	-	3	3	3	3
Paracetamol	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Phenoxymethylpenicillin potassium	3	3	-	3	3	3	3	3	3	3
Phenytoin sodium	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Potassium iodide	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Praziquantel	2	2	-	2	2	2	2	2	2	2
Primaquine	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Propranolol	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Pyrantel	2	2	-	2	2	2	2	2	2	2
Pyridostigmine	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Pyridoxine	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Pyronaridine tetraphosphate	3	3	-	3	3	-	3	3	-	3
Raltegravir	4	4	-	4	4	-	4	4	-	4
Ranitidine	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Ribavirin	3	3	-	3	3	3	3	3	3	3
Rifampicin	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Rifapentine	2	2	-	2	2	-	2	2	-	2
Ritonavir	2	2	-	2	2	2	2	2	2	2
Spirolactone	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Stavudine	3	3	-	3	3	3	3	3	3	3
Succimer	3	3	-	3	3	-	3	3	-	3
Sulfadiazine	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Sulfamethoxazole	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Thiamine	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Triclabendazole	2	2	-	2	2	-	2	2	2	2
Valganciclovir	3	3	-	3	3	-	3	3	-	3
Valproic acid	2	1	2	2	2	2	2	2	2	3
Warfarin	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Zidovudine	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

## REFERENCES

1. WHO. WHO Model Lists of Essential Medicines. Available online: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/> (accessed on 19 June 2017).
2. Preis, M.; Breitreutz, J. Pediatric Drug Development and Dosage Form Design. *AAPS PharmSciTech* 2017, 18, 239–240.
3. Kearns, G.L.; Abdel-Rahman, S.M.; Alander, S.W.; Blowey, D.L.; Leeder, J.S.; Kauffman, R.E. Developmental pharmacology—Drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N. Engl. J. Med.* 2003, 349, 1157–1167.
4. Batchelor, H.K.; Fotaki, N.; Klein, S. Paediatric oral biopharmaceutics: Key considerations and current challenges. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2014, 73, 102–126.
5. Maharaj, A.R.; Edginton, A.N.; Fotaki, N. Assessment of Age-Related Changes in Pediatric Gastrointestinal Solubility. *Pharm. Res.* 2016, 33, 52–71.
6. Nicolas, J.-M.; Bouzom, F.; Hugues, C.; Ungell, A.-L. Oral drug absorption in pediatrics: The intestinal wall, its developmental changes and current tools for predictions. *Biopharm. Drug Dispos.* 2016, 38, 209–230.
7. Ali, A.A.; Charoo, N.A.; Abdallah, D.B. Pediatric drug development: Formulation considerations. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2014, 40, 1283–1299.
8. Abdel-Rahman, S.M.; Amidon, G.L.; Kaul, A.; Lukacova, V.; Vinks, A.A.; Knipp, G.T.; Members of the BCS Task Force. Summary of the National Institute of Child Health and Human Development-best pharmaceuticals for Children Act Pediatric Formulation Initiatives Workshop-Pediatric Biopharmaceutics Classification System Working Group. *Clin. Ther.* 2012, 34, S11–S24.
9. Johnson, T.N.; Tanner, M.S.; Taylor, C.J.; Tucker, G.T. Enterocytic CYP3A4 in a paediatric population: Developmental changes and the effect of coeliac disease and cystic fibrosis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2001, 51, 451–460.
10. WHO. Promoting Safety of Medicines for Children. Available online: [http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/Promotion\\_safe\\_med\\_c\\_hildren.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/Promotion_safe_med_c_hildren.pdf) (accessed on 22 February 2017).
11. Zajicek, A.; Fossler, M.J.; Barrett, J.S.; Worthington, J.H.; Ternik, R.; Charkoftaki, G.; Lum, S.; Breitreutz, J.; Baltezor, M.; Macheras, P.; et al. A report from the pediatric formulations task force: Perspectives on the state of child-friendly oral dosage forms. *AAPS J.* 2013, 15, 1072–1081.
12. Mistry, P.; Batchelor, H. Evidence of acceptability of oral paediatric medicines: A review. *J. Pharm. Pharmacol.* 2017, 69, 361–376.
13. Minghetti, P.; Pantano, D.; Gennari, C.G.M.; Casiraghi, A. Regulatory framework of pharmaceutical compounding and actual developments of legislation in Europe. *Health Policy* 2014, 117, 328–333.
14. Committee for Medicinal Products for Human Use; (CHMP); Anonymous Formulations of Choice for the Paediatric Population. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/formulations-choice-paediatric-population> (accessed on 18 October 2019).
15. Batchelor, H.K.; Marriott, J.F. Formulations for children: Problems and solutions. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2015, 79, 405–418.
16. Fabiano, V.; Mameli, C.; Zuccotti, G.V. Paediatric pharmacology: Remember the excipients. *Pharmacol. Res.* 2011, 63, 362–365.
17. Salunke, S.; Giacoia, G.; Tuleu, C. The STEP (safety and toxicity of excipients for paediatrics) database. Part 1-A need assessment study. *Int. J. Pharm.* 2012, 435, 101–111.

18. Salunke, S.; Brandys, B.; Giacoia, G.; Tuleu, C. The STEP (Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics) database: Part 2—The pilot version. *Int. J. Pharm.* 2013, 457, 310–322.
19. Chen, M.-L.; Amidon, G.L.; Benet, L.Z.; Lennernas, H.; Yu, L.X. The BCS, BDDCS, and regulatory guidances. *Pharm. Res.* 2011, 28, 1774–1778.
20. Amidon, G.L.; Lennernas, H.; Shah, V.P.; Crison, J.R. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm. Res.* 1995, 12, 413–420.
21. European Medicines Agency Guideline on the Investigation of Bioequivalence. Available online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf) (accessed on 20 July 2019).
22. Food and Drug Administration Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System—Guidance for Industry. Available online: <https://www.fda.gov/media/70963/download> (accessed on 20 July 2019).
23. Guidance for Industry Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products—General Considerations; <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Guidance-for-Industry-Bioavailability-and-Bioequivalence-Studies-for-Orally-Administered-Drug-Products---General-Considerations.PDF> U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration: 2003.
24. Gandhi, S.V.; Rodriguez, W.; Khan, M.; Polli, J.E. Considerations for a Pediatric Biopharmaceutics Classification System (BCS): Application to five drugs. *AAPS PharmSciTech* 2014, 15, 601–611.
25. Oh, D.M.; Curl, R.L.; Amidon, G.L. Estimating the fraction dose absorbed from suspensions of poorly soluble compounds in humans: A mathematical model. *Pharm. Res.* 1993, 10, 264–270.
26. Montero-Padilla, S.; Velaga, S.; Morales, J.O. Buccal Dosage Forms: General Considerations for Pediatric Patients. *AAPS PharmSciTech* 2017, 18, 273–282.
27. Martir, J.; Flanagan, T.; Mann, J.; Fotaki, N. Recommended strategies for the oral administration of paediatric medicines with food and drinks in the context of their biopharmaceutical properties: A review. *J. Pharm. Pharmacol.* 2017, 69, 384–397.
28. Crawford, M.; Lerman, J.; Christensen, S.; Farrow-Gillespie, A. Effects of duration of fasting on gastric fluid pH and volume in healthy children. *Anesth. Analg.* 1990, 71, 400–403.
29. Batchelor, H.; Ernest, T.; Flanagan, T.; Klein, S.; Turner, R.; Fotaki, N.; Storey, D.; EuPFI Towards the development of a paediatric biopharmaceutics classification system: Results of a survey of experts. *Int. J. Pharm.* 2016, 511, 1151–1157.
30. Shawahna, R. Pediatric Biopharmaceutical Classification System: Using Age-Appropriate Initial Gastric Volume. *AAPS J.* 2016, 18, 728–736.
31. The WHO Child Growth Standards. Available online: <http://www.who.int/childgrowth/standards/en/> (accessed on 4 March 2016).
32. Stature-for-Age and Weight-for-Age Percentiles. 2 to 20 Years: Boys. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Available online: <http://www.cdc.gov/growthcharts> (July 2019).
33. British Medical Association BNF for Children (BNFC). 2011–2012: Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, British Medical Association; Pharmaceutical Press. UK. <https://www.sbp.com.br>: 2011.

34. WHO Model Formulary for Children; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2010; ISBN 978 92 4 159932 0.
35. WHO Model Prescribing Information: Drugs Used in Parasitic Diseases, 2nd ed.; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 1995; ISBN 978-92-4-140104-3.
36. Del Moral Sanchez, J.M.; Gonzalez-Alvarez, I.; Cerda-Revert, A.; Gonzalez-Alvarez, M.; Navarro-Ruiz, A.; Amidon, G.L.; Bermejo, M. Biopharmaceutical optimization in neglected diseases for paediatric patients by applying the provisional paediatric biopharmaceutical classification system. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2018, 84, 2231–2241.
37. The International Pharmacopoeia Fifth Edition. WHO. Available online: <http://apps.who.int/phint/en/p/docf/> (accessed on 23 May 2016).
38. Budavari, S. The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals, 13th ed.; Merck: Whitehouse Station, NJ, USA, 2001; ISBN 978-0-911910-13-1.
39. United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 41-NF 36); United States Pharmacopoeial Convention: Rockville, MD, USA, 2016.
40. Kasim, N.A.; Whitehouse, M.; Ramachandran, C.; Bermejo, M.; Lennernäs, H.; Hussain, A.S.; Junginger, H.E.; Stavchansky, S.A.; Midha, K.K.; Shah, V.P.; et al. Molecular properties of WHO essential drugs and provisional biopharmaceutical classification. *Mol. Pharm.* 2004, 1, 85–96.
41. Sugano, K.; Kansy, M.; Artursson, P.; Avdeef, A.; Bendels, S.; Di, L.; Ecker, G.F.; Faller, B.; Fischer, H.; Gerebtzoff, G.; et al. Coexistence of passive and carrier-mediated processes in drug transport. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2010, 9, 597–614.
42. Chemicalize by ChemAxon. Available online: <https://chemicalize.com/#/calculation> (accessed on 20 October 2016).
43. Dahan, A.; Wolk, O.; Kim, Y.H.; Ramachandran, C.; Crippen, G.M.; Takagi, T.; Bermejo, M.; Amidon, G.L. Purely in silico BCS classification: Science based quality standards for the world's drugs. *Mol. Pharm.* 2013, 10, 4378–4390.
44. Lindenberg, M.; Kopp, S.; Dressman, J.B. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2004, 58, 265–278.
45. Guimarães, M.; Statelova, M.; Holm, R.; Reppas, C.; Symillides, M.; Vertzoni, M.; Fotaki, N. Biopharmaceutical considerations in paediatrics with a view to the evaluation of orally administered drug products—A PEARRL review. *J. Pharm. Pharmacol.* 2019, 71, 603–642.
46. Hens, B.; Van Den Abeele, J.; Rubbens, J.; Keirsebilck, M.; Roelens, J.; Schreurs, C.; Verheyen, K.; Casteels, M.; Laekeman, G.; Augustijns, P. Evaluation of real-life dosing of oral medicines with respect to fluid and food intake in a Dutch-speaking population. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2017, 42, 467–474.
47. Van Den Abeele, J.; Rayyan, M.; Hoffman, I.; Van de Vijver, E.; Zhu, W.; Augustijns, P. Gastric fluid composition in a paediatric population: Age-dependent changes relevant for gastrointestinal drug disposition. *Eur J. Pharm. Sci.* 2018, 123, 301–311.
48. Dahan, A.; Miller, J.M.; Amidon, G.L. Prediction of solubility and permeability class membership: Provisional BCS classification of the world's top oral drugs. *AAPS J.* 2009, 11, 740–746.
49. Batchelor, H.; European Paediatric Formulation Initiative (EUPFI). Paediatric biopharmaceutics classification system: Current status and future decisions. *Int. J. Pharm.* 2014, 469, 251–253.
50. Smits, A.; De Cock, P.; Vermeulen, A.; Allegaert, K. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulation in neonatal drug development: How clinicians can contribute. *Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2019, 15, 25–34.

51. Batchelor, H.K.; Kendall, R.; Desset-Brethes, S.; Alex, R.; Ernest, T.B.; European Paediatric Formulation Initiative. Application of in vitro biopharmaceutical methods in development of immediate release oral dosage forms intended for paediatric patients. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2013, 85, 833–842.
52. Kohlmann, P.; Stillhart, C.; Kuentz, M.; Parrott, N. Investigating Oral Absorption of Carbamazepine in Pediatric Populations. *AAPS J.* 2017, 19, 1864–1877.
53. Johnson, T.N.; Bonner, J.J.; Tucker, G.T.; Turner, D.B.; Jamei, M. Development and applications of a physiologically-based model of paediatric oral drug absorption. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2018, 115, 57–67.
54. Khalil, F.; Läer, S. Physiologically based pharmacokinetic models in the prediction of oral drug exposure over the entire pediatric age range-sotalol as a model drug. *AAPS J.* 2014, 16, 226–239.



**MÓDULO 3.**  
**INFLUENCIA DE LA OSMOLARIDAD DE LA FORMULACIÓN EN LA**  
**PERMEABILIDAD DEL FÁRMACO ADMINISTRADO**

**Impact on intestinal permeability of pediatric hyperosmolar formulations after dilutions: Studies with rat perfusion method**

delMoral-Sanchez JM, Ruiz-Picazo A, Gonzalez-Alvarez M, Navarro A, Gonzalez-Alvarez I, Bermejo M.

**International Journal of Pharmaceutics:** Int J Pharm. 2019 Feb 25;557:154-161.

**DOI:** 10.1016/j.ijpharm.2018.12.047.





## ABSTRACT

### Introduction

There is no consensus on administering hyperosmolar formulations by mouth to neonates. In 1976, the Committee on Nutrition of the American Academy of Pediatrics published a recommendation of not administer formulations with an osmolality higher than 400mOsm/L due to the possible damage to intestine and relationship with necrotizing enterocolitis. Since this recommendation, exists a general trend of reducing osmolality of oral formulations without considering the pharmacokinetics of absorption of the drugs. The objective of this study was to characterize the permeability values of drugs formulated at different osmolalities by using a well-established rat intestinal perfusion model and to measure the osmolality of the most used formulations in our neonatology unit.

### Methods

For the osmolality measurement study, most common used oral drugs were selected (compounded formulations and drug products). Osmolality of three dilutions (1:1, 1:4 and 1:8) were measured using a cryoscopic descent osmometer.

Atenolol, caffeine, furosemide, hydrocortisone and paracetamol were selected for the permeability study. Three suspensions were elaborated of each drug (150mOsm/kg, 300mOsm/kg and 1500mOsm/kg). Permeability values and absorption rate coefficients were determined in complete small intestine using in situ “closed loop” perfusion method.

### Results

The formulations that resulted to be hyperosmolar (>400mOsm/kg) were 86% (70% of these proved to be above 1500mOsm/kg).

The permeability study shown that the osmolality is inversely proportional to the apparent permeability of the drug in the studied drugs. The permeability values obtained with hyperosmolar samples were lower compared to 150mOsm/kg or 300mOsm/kg.

## **Conclusions**

Osmolality parameter is of particular relevance in oral drug administration in neonate because the risk of damaging the gastrointestinal tract and because of the risk that modifying osmolality also modifies its permeability, resulting in a potential change in bioavailability.

## **Keywords**

Oral administration

Pediatrics

Bioavailability

Necrotizing enterocolitis

Security

Osmolarity

Intestinal permeability

Intestinal perfusion

## INTRODUCTION

Pediatric patients need liquid medication for oral administration, which leads the pharmacy services of hospitals to compound many drugs as syrups when there is no availability of a marketed drug product for kids. The osmolality of these formulations is not usually measured, nor their possible effect on absorption and consequently in oral bioavailability. The clinical need of administering the prescribed dose takes over the uncertainty that the reformulation process can modify oral absorption. Consequently, this remains as an unanswered question with potential clinical consequences.

The general trend of reducing osmolality in orally administered formulations in neonates started in 1976 when the Committee on Nutrition of the American Academy of Pediatrics published its recommendations document[1]. The main recommendation was not to administer formulations with an osmolality higher than 400 mOsm/L due to its potential relationship with necrotizing enterocolitis (NEC)[1,2]. NEC is a highly lethal clinical condition with non-established pathogenesis in the neonate, which can lead to intestinal perforation due to ischemic necrosis of the gastrointestinal tract. In developed countries, the incidence of NEC is approximately 5-12% for very low birth weight infants[3]. Although prematurity is the major risk factor[3–5], oral administration of hyperosmolar formulations has been associated with intestinal mucosa injury and possible development of NEC. The determination of osmolality is not easy in clinical practice for reasons of resources or time. Consequences of using formulations with osmolalities above 400mOsm/L are unclear[6]. Pearson et al[4] explored the published studies of physiological responses in animal models to hyperosmolar solutions. All studies conclude that there is no relationship between osmolality of formula and NEC but they were carried out in gastrointestinal tract of mature animals. In 2016 Miyake et al.[7] assessed the effects of osmolality in an experimental model of NEC in mice pups and their results indicates that hyperosmolarity does not affect incidence of NEC.

However, given that the risk of NEC is multifactorial and that there is controversy about the causal relationship, many studies have emerged to elucidate this question [3,8]. Currently, the risk has been related to the intestinal microbiome[3,8,9]. Inefficient absorption and digestion allow the growth of microbiota and this, combined with

immunological immaturity, can increase intestinal permeability and facilitate the initial inflammatory process[3].

To date, the assumption that hyperosmolarity and NEC are associated has concluded in the administration of diluted drug formulations by some practitioners, with the potential implications in safety and absorption pharmacokinetics that this encompasses. The fluid volume in the gastrointestinal tract is influenced by osmolality, which can modify intestinal concentration and drug absorption[10], especially for low-permeability drugs[11]. Recently, Tanaka et al[12] described this relationship between bioavailability after oral administration and the osmolality of the formulation administered. They reported a significant increase in absorption of drugs formulated in hyposmotic vehicles compared to isosmotic administration.

The general recommendation of diluting the oral liquid formulations to reduce osmolality and reduce aggression to the intestinal mucosa as much as possible requires the knowledge of the effects of this practice on the drug oral absorption. The objective of the present study was to measure the osmolality of the most used formulations in our neonatology unit and to characterize the permeability values of drugs formulated at different osmolalities by using a well-established rat intestinal perfusion model. The secondary objective would be establishing a relationship between osmolality and drug permeability if possible in order to predict the effects over other drugs.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **Formulation osmolality measurement study**

Most common used oral drugs at our reference neonatology unit were included in the formulation osmolality measurement study, whether they were compounded formulation prepared at Hospital Pharmacy Service or marketed drug formulations.

Osmolality was determined by freezing point depression using a cryoscopic descent osmometer (Osmomat® 030, Gonotec GmbH). Three dilutions were prepared for each drug product (1:1, 1:4 and 1:8) with water for injection (WFI) (0.0 Osm/L). The samples were diluted with WFI for two reasons: [1] validating the theoretical calculation of

osmolality by dilution as explained below and [2] put then within the osmometer range of detection. Samples were measured in duplicate and the mean osmolality was calculated. The upper limit of measurement of the device is 2000mOsm/kg, so osmolalities above this limit were calculated by the results of 1:4 and 1:8 dilutions using the following equation:

$$\text{Osm}_F = [(\text{Osm}_D \cdot V_D) - (\text{Osm}_{\text{WFI}} \cdot V_{\text{WFI}})] / V_F \quad \text{Equation 1}$$

where  $\text{Osm}_F$  is osmolality of the formulation,  $\text{Osm}_D$  is osmolality of the dilution,  $\text{Osm}_{\text{WFI}}$  is osmolality of WFI (0.0 mOsm/kg),  $V_D$  is volume of dilution,  $V_{\text{WFI}}$  is volume of WFI added for obtain the dilution, and  $V_F$  is the volume of formulation ( $V_F + V_{\text{WFI}} = V_D$ ).

### **Intestinal permeability studies**

Atenolol, caffeine, furosemide, hydrocortisone and paracetamol were selected for the absorption experiments because the variability in the osmolality of their formulations and because of their common use in our reference unit.

It was necessary to elaborate suspensions of each selected drug at different osmolalities for de subsequent absorption study. All drugs were formulated into suspensions at three values of osmolality, namely 150mOsm/kg (hyposmolar), 300mOsm/kg (isosmolar) and 1500mOsm/kg (hyperosmolar).

Atenolol 0.5mg/mL, caffeine 2mg/mL, furosemide 0.1mg/mL, hydrocortisone 1mg/mL and paracetamol 10mg/mL were prepared by dissolving active principle ingredients (API) in water for injection (WFI). The osmolality of each formulation was reached by adjusting the final volume with simple syrup (2780mOsm/kg) without varying the final concentration of drug.

All drugs were purchased from Sigma-Aldrich (St. Louis, Missouri, USA). Methanol, acetonitrile and water were HPLC grade. All other chemicals were of analytical reagent grade.

Absorption rate coefficients and permeability values of the studied drugs were determined in complete small intestine (n= 6-7) using in situ “closed loop” perfusion method based on Doluisio Technique[13] which was approved by the Scientific Committee of the Faculty of Pharmacy, Miguel Hernandez University, and followed ARRIVE guidelines, the guidelines described in the EU Directive 2010/63/EU, the U.K. Animals (Scientific Procedures) Act (1986), the Council of the Europe Convention ETS 123 and Spanish national laws governing the use of animals in research. Four male Wistar rats for each drug and each osmolality formulation were tested. Rats were anesthetized using a mixture of pentobarbital (40 mg/kg) and butorphanol (0.5 mg/kg). Isolated segments in small intestine ( $\approx 100$  cm) were obtained and the in situ rat intestinal closed loop experiment was executed as described previously[13,14]. The formulation (at different predefined osmolalities) was introduced inside the compartment and samples were collected every 5 minutes up to a period of 30 minutes.

In order to separate solid components from the samples, they were centrifuged 5 minutes at 5000 r.p.m. and the supernatant was analyzed by High Performance Liquid Chromatography (HPLC) as described in Table 1.

Drug	Detection	Mobile phase (aqueous:organic)	$\lambda$ (nm)	Retention time (min)
Atenolol	UV	Water pH 3: MeCN (65:35) <sup>a</sup>	235	2.3
Caffeine	UV	Water pH 3: MeOH (65:35) <sup>a</sup>	273	3.6
Furosemide	UV	25 mM Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> pH 3: MeCN (45:55)	254	2.5
Hydrocortisone	UV	Water pH 3: MeCN (60:40) <sup>a</sup>	245	3.0
Paracetamol	UV	Water pH 3: MeCN (70:30) <sup>a</sup>	254	4.0

**Table 1.** Validated procedures for HPLC analysis. Note: MeCN: acetonitrile, MeOH: methanol, UV: drug analyzed with an ultraviolet detector. <sup>a</sup>Water (pH 3) with 1% trifluoroacetic acid.

At the end of the experiments there is a reduction in the volume of the perfused solutions due to water reabsorption. Consequently, a correction is necessary to calculate the absorption rate constants accurately. Water reabsorption was characterized as an apparent zero order process. A method based on direct measurement of the remaining volume of the test solution was employed to calculate the water reabsorption zero order constant ( $k_w$ ). The volume at the beginning of the experiment ( $V_0$ ) is composed of the volume of the drug solution (10 mL for complete small intestine) plus the residual volume generated by

flushing the intestinal segment. This residual volume was previously determined to be, on average, 0.3 to 0.5 mL. The volume at the end of the experiment ( $V_{\text{end}}$ ) was measured for each animal by carefully extracting and squeezing the intestinal segment. An individual value of  $k_o$  was estimated for each animal as:

$$k_o = (V_0 - V_{\text{end}})/t_{\text{end}} \quad \text{Equation 2}$$

where  $V_{\text{end}}$  is the measured volume at the end of the experiment ( $t_{\text{end}} = 30$  min) in each animal.  $k_o$  value was used to estimate the remaining water volume in the different segments at each time point ( $V_t$ ). Finally, the experimental analyzed drug concentrations ( $C_e$ ) were corrected at each time point to obtain the actual  $C_t$  by the following equation:

$$C_t = C_e \cdot (V_t/V_0) \quad \text{Equation 3}$$

where  $C_t$  represents the drug gut concentration in the absence of any water reabsorption at time  $t$ , and  $C_e$  represents the actual experimental value. The  $C_t$  values (corrected concentrations) were used to calculate the actual absorption rate coefficients[15].

The absorption rate coefficient ( $k_a$ ) was determined by non-linear regression analysis of the remaining concentrations in lumen ( $C_t$ ) versus time.

$$C_t = C_0 \cdot e^{-k_a \cdot t} \quad \text{Equation 4}$$

This  $k_a$  value was then transformed into permeability value with the following relationship:

$$P_{\text{app}} = k_a \cdot (R/2) \quad \text{Equation 5}$$

where  $P_{\text{app}}$  is permeability value and  $R$  is the effective radius of the intestinal segment.  $R$  was calculated considering the intestinal segment as a cylinder with the relationship:

$$\text{Volume} = \pi \cdot R^2 \cdot L \quad \text{Equation 6}$$

Estimation was done using a 10 mL perfusion volume for complete small intestine. The intestinal length ( $L$ ) was 100 cm for complete small intestine.

The statistical analyses were done with the statistical package SPSS (SPSS version 22 (IBM United States) licensed to Universidad Miguel Hernandez). Permeability values were compared using ANOVA to detect the existence of significant differences at the 0.05 probability level. The Levene's statistic was calculated to test the homogeneity of variances and, depending on the result Post Hoc test were applied to determine statistical significant difference between groups.

Permeability values  $P_{app}$  (cm/s) in small intestine in Wistar rat had been collected from literature and have been used to establish a correlation with the in situ  $P_{app}$  obtained by Doluisio techniques and oral fraction absorbed in humans[16–18].

That equation was used to calculate the predicted  $F_{abs}$ :

$$F_{abs} = 1 - e^{-P_{app} (2/R) \cdot T} \quad \text{Equation 7}$$

where R represents the effective radius of the colon that was fixed at a value of 0.3989 cm, and T is the effective absorption time.

## RESULTS

### Osmolality measurement study of oral liquid formulations

From the selected drugs, 58% do not have available any pediatric formulation, thus they were compounded to obtain formulations of a wide range of osmolarities. Table 2 shows the measurement results of 50 oral medicines. 86% of the formulations turned out to be hyperosmolar (above 400mOsm/kg) and 70% above 1500 mOsm/kg. 82.8% of the 29 compounding formulations measured were shown to be hyperosmolar.



Drug	Compounded formulation (yes/no)	Formulation	Osmolality 1:1 dilution	Osmolality 1:4 dilution	Osmolality 1:8 dilution
Acetazolamide	Y	Acetazolamide 25mg/mL oral suspension	3516	879	442
Acetylsalicylate (lysine)	N	Inyesprin 900mg vial	1437	363	179
Acyclovir	N	Zovirax 80mg/mL oral solution	2788	697	352
Amiodarone	Y	Amiodarone 5mg/mL oral suspension	1768	439	222
Amoxicillin	N	Clamoxyl 250mg oral packet	108	30	18
Amoxicillin/clavulanic acid	N	Augmentine 100/12,5mg/mL oral suspension	229	53	28
Bicarbonate (sodium)	N	Sodium bicarbonate 1M amp	1555	434	225
Caffeine	Y	Caffeine citrate 2mg/mL oral solution	201	51	24
Captopril	Y	Captopril 1mg/mL oral suspension	63	15	9
Carboxymethylcellulose	Y	Carboxymethylcellulose 1% oral excipient	700	175	89
Chloral hydrate	Y	Chloral hydrate 50mg/mL oral suspension	2156	539	273
Chloral hydrate	Y	Chloral hydrate 200mg/mL oral suspension	3524	881	444
Dexamethasone	Y	Dexamethasone 1mg/mL oral suspension	2420	605	272
Digoxin	N	Lanacordin 0.05mg/mL oral solution	3952	988	479
Domperidone	N	Motilium 1mg/mL oral suspension	1964	491	248
Enalapril	Y	Enalapril 1mg/mL oral suspension	1927	483	244
Erythromycin	N	Pantomicina 100mg/mL oral suspension	2152	538	260
Esomeprazole	N	Nexium 10mg oral packet	1104	276	144
Ferroglycin sulfate	N	Glutaferro 170mg/mL oral solution	2960	740	
Ferrous sulfate	N	Fer-in-sol 25mg/mL oral solution	4128	1032	519
Flecainide	Y	Flecainide 5mg/mL oral suspension	2444	611	303
Fluconazole	N	Diflucan 50mg/5mL oral suspension	2992	748	371
Folic acid	Y	Folic acid 0,05mg/mL oral suspension	60	15	7
Folinate (calcium)	Y	Folinate (calcium) 5mg/mL oral suspension	2176	544	269
Furosemide	Y	Furosemide 2mg/mL oral suspension	1791	448	219

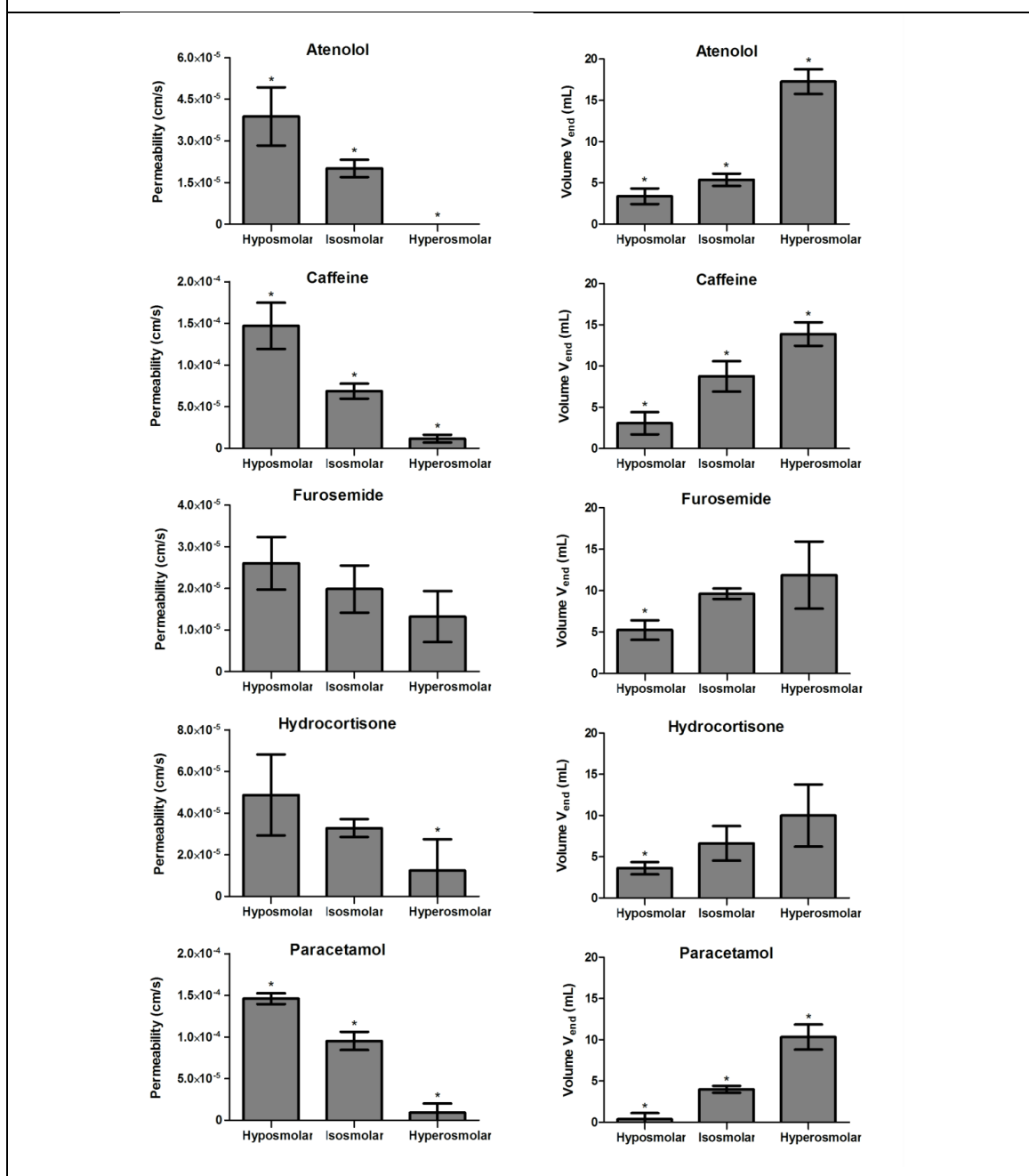
Hydralazine	Y	Hydralazine 2mg/mL oral suspension	1728	417	213
Hydrochlorothiazide	Y	Hydrochlorothiazide 2mg/mL oral suspension	<i>1864</i>	466	239
Hydrocortisone	Y	Hydrocortisone 1mg/mL oral suspension	1236	312	159
Levetiracetam	N	Keppra 100mg/mL oral solution	<i>4004</i>	1001	462
Levofloxacin	Y	Levofloxacin 50mg/mL oral suspension	<i>2544</i>	636	287
Midazolam	Y	Midazolam 2.5mg/mL oral solution	77	17	9
Morphine	Y	Morphine 0,4mg/mL oral solution	285	71	38
Multivitamin complex	N	Supradyn protovit oral solution	<i>8432</i>	<i>2108</i>	1054
Nifedipine	Y	Nifedipine 1mg/mL oral suspension	<i>2400</i>	600	302
Omeprazole	Y	Omeprazole 2mg/mL oral suspension	1589	429	222
Paracetamol	N	Paracetamol 100mg/mL oral solution	<i>8232</i>	<i>2058</i>	1029
Phenobarbital	Y	Phenobarbital 10mg/mL oral suspension	<i>2232</i>	558	242
Phenytoin	N	Epanutin 30mg/5mL oral suspension	<i>1888</i>	472	239
Phosphates	Y	Joulie's solution 1mmol/mL oral solution	1578	396	202
Pirimetamine	Y	Pirimetamine 2mg/mL oral suspension	<i>3036</i>	759	374
Potassium glucoheptonate	N	Potasion 264mg/mL oral solution	<i>2012</i>	503	248
Prednisolone	N	Estilsona 7mg/mL oral solution	693	171	86
Propranolol	Y	Propranolol 1mg/mL oral suspension	<i>2248</i>	562	276
Ranitidine	Y	Ranitidine 15mg/mL oral suspension	1411	352	174
Simple syrup	Y	Simple syrup oral excipient	<i>2872</i>	718	374
Spirolactone	Y	Spirolactone 10mg/mL oral suspension	1717	428	208
Ursodeoxycolic acid	Y	Ursodeoxycolic acid 15mg/mL oral suspension	<i>2828</i>	707	351
Valganciclovir	N	Valcyte 50mg/mL oral solution	609	143	79
Valproic acid	N	Depakine 200mg/mL oral solution	<i>2836</i>	709	351
Zidovudine	N	Retrovir 10mg/mL oral solution	<i>3020</i>	755	358

Table 2. 1:1, 1:4 and 1:8 osmolality measurements of drug products and compounded formulations in (mOsm/kg). Assigned osmolalities in italics are those that were calculated because they exceeded the upper limit of the osmometer. Underlined osmolality measurements are those that were calculated since the viscosity of the formulation was too high to be analyzed by the osmometer.

## Intestinal permeability studies

The mean permeability value (n=5) and final volumes obtained in mL are shown in Figure 1.

Figure 1. Mean permeability values in cm/s and mean volumes in mL at the end of experiment for selected drugs in Wistar rat intestine for the three tested conditions. \*Statistically significant differences ( $p < 0.05$ ) between groups.



## DISCUSSION

Due to specific requirements regarding swallowing, palatability and dosage, pediatrics patients need appropriate oral medicines because, until recently, it has been considered an orphan population[19,20]. The American Academy for Pediatrics published its recommendation[1] to not exceed 400 mOsm/L for orally administered formulation and since then, some practitioners dilute the oral formulations to reduce the potential risk.

Nowadays, a marketed formulation is not available in a great percentage of cases and compounding formulations proved to be mostly hyperosmolar but the final osmolalities are not generally due to the drugs themselves, but to the use of hyperosmolar vehicles such as simple syrup, cellulose gels and other excipients.

The marketed drug products were also proved to be hyperosmolar in their majority. This should be taken into account for oral formulations of digoxin, levetiracetam, paracetamol and zidovudine (which exceed 3000 mOsm/kg), even digoxin, paracetamol and zidovudine formulations are specific to neonates.

Following the general recommendations of the American Academy for Pediatrics, drug manufacturers should modify the composition of their medicines to adapt them to a pediatric isosmolar administration.

There is controversy if osmolarity changes may affect gastric emptying rate. Ramirez et al.[21] concluded that osmolarity by itself does not affect emptying, other authors [22,23] advocate for an inhibitory mechanism produced by hyperosmolar administration. This aspect has not been evaluated in the present study but warrant further research as a change in gastric emptying rate could affect also absorption rate (and thus  $C_{max}$ ) of high permeability drugs.

In the present study, the effect on the changes of osmolality in oral fraction absorbed of drugs due to diluting oral formulations for pediatrics population was evaluated

According to the results in Figure 1, the osmolality change is inversely proportional to the apparent permeability change of the drug. i.e. an increase in osmolarity is reflected in a

reduction of the apparent permeability value. For all samples with 1500 mOsm/kg solutions, the permeability values obtained were lower compared to hyposmolar or isosmolar administration. This reduction proved to be more pronounced in the case of atenolol, caffeine and paracetamol. On the other hand, in hypo-osmolar conditions the permeability value is increased.

The volume of fluid contained in the gastrointestinal tract is a determining factor in the absorption of a drug since it influences its luminal concentration[12]. Consequently, the net change in luminal fluid due to changes in osmolarity could affect drug transport at two different levels. In first place, it affects the drug concentration and thus the gradient driving the diffusion/permeation process and in second place, the water flux main direction will impact the diffusion of molecules using the same pathway than the water molecules in its transfer across the cell membranes.

The absorption or secretion of water through the gastrointestinal membrane occurs via paracellular (tight junctions) or transcellular ways through aquaporins[11,24]. Osmotic gradients across this membrane directly lead to water movement, so the osmolarity of the fluid will be an important factor for absorption and secretion[11,12].

Passive diffusion through the intestinal barrier is the composite of the diffusion across the lipid bilayer (transcellular route) and the diffusion across the water pores (aquaporins) or tight junctions between adjacent cells (paracellular route)[16,25,26]. Osmolarity changes and water fluxes would affect mainly to the permeation process of compounds for which the paracellular route and the water pores way is the main component of the overall permeation process. Paracellular diffusion and diffusion through aquaporins is usually restricted to compounds with molecular weight lower than 250-275 daltons and of hydrophilic nature.

In the assayed compounds, those showing the biggest change in permeability value (and statistical significant differences across osmolarity conditions) were the compounds with molecular weight lower than 275 daltons and  $\text{LogP} < 1$  i.e more hydrophilic: Atenolol, Caffeine and Paracetamol. Hydrocortisone and Furosemide whose molecular weight is higher than 300 daltons and are more lipophilic ( $\text{LogP} > 1$ ) presented smaller changes in permeability due to changes in osmolarity.

From a BCS (Biopharmaceutic Classification System) standpoint [27] Paracetamol, Caffeine and Hydrocortisone are classified as high permeability drugs as they have oral fraction absorbed higher than 0.8 and intestinal permeability value higher than Metoprolol, while Atenolol and Furosemide are low permeability. From our results, it seems that the effect of osmolarity is in relation with the main permeation route (transcellular versus paracellular) and not with the magnitude of the permeability value itself. It is expected, that osmolarity changes would affect permeability values of those drugs for which paracellular route is a major component of their permeability.

Luminal presence of excipients and physiological countervailing mechanisms might affect the mucosal barrier[10]. Administering a drug with an osmolality above the physiological value causes the drug to be confined in the luminal space, increasing the water content to compensate for the hyperosmolality and thus preventing the drug from being absorbed as the water flux into the lumen would reduce the net diffusion from apical to basolateral side of the enterocytes.

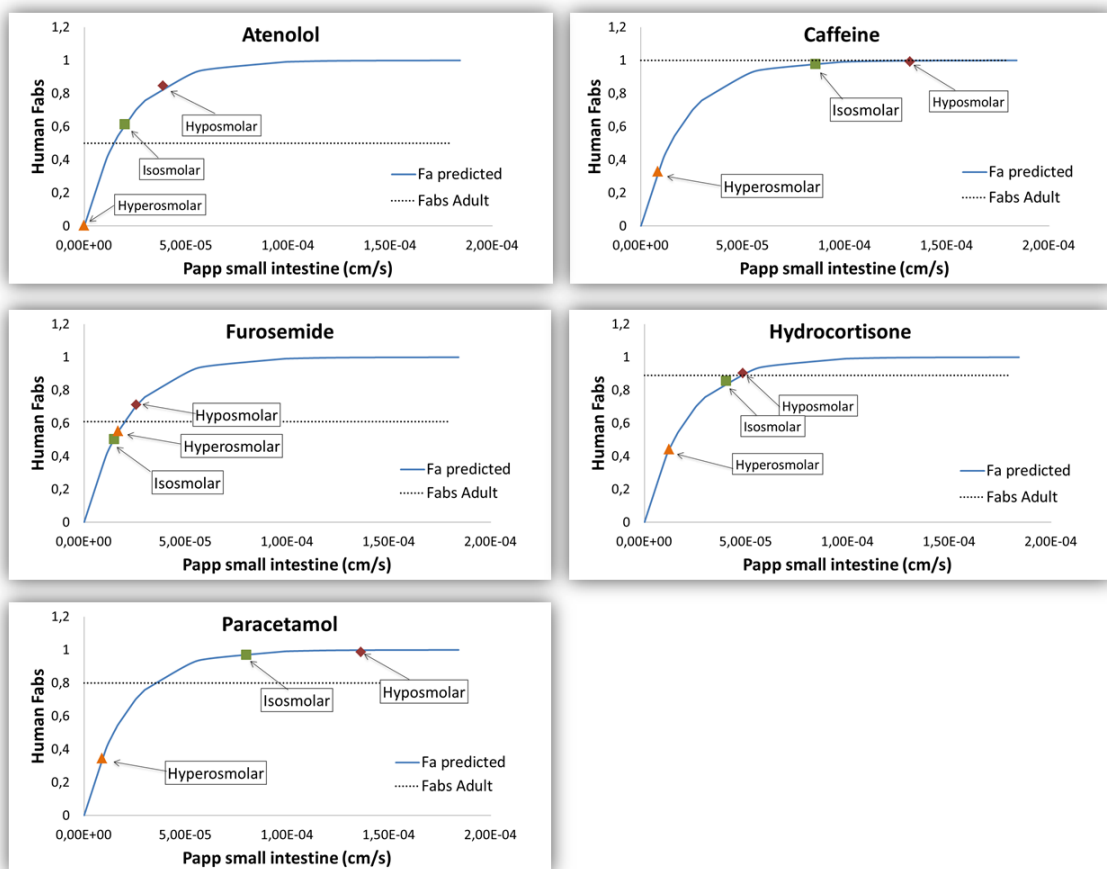
In the tested drugs, the hypertonic solutions were those that left the largest residual volume of water in the intestine. As can be noted in Figure 1, volumes remaining in the assays with hyperosmolar solutions were higher than the volume of administration (10mL) due to the physiological compensatory mechanism described above.

The volume of breast or formula milk represents mainly the gastric volume in the fed state for neonates[28]. The low volume of food intake in this subpopulation and the osmolality of milk (290-299 mOsm/kg)[29] lead to obtain a hyperosmolar mixture with medicines. Since higher frequencies of food intake are present in neonates, they are most of the time mainly in the postprandial state[29,30]. Therefore, medicines are in contact in stomach with milk in most cases.

The repercussion in oral fraction absorbed is high; in fact, it can be reduced by 50% in hyperosmolar formulations (Figure 2). Nevertheless, the actual consequences in the clinical situation would need further analysis. It is necessary to consider that permeability is only one of the components determining rate and extent of absorption, the luminal drug concentration is the second factor and it depends on the drug solubility and the dissolution

rate from the solid particles. For drugs administered as solutions, hyperosmolarity would have a direct impact in permeability as we have shown in this work, but in the case of suspensions the increment in luminal volume would favour dissolution and eventually absorption, so the net effect (i.e better dissolution versus lower permeation) needs to be analyzed case by case.

Figure 2 Correlations between in situ method in rat(15–17) and oral human fraction absorbed. ( $P_{app}$  permeability)



	$f_a$		
	150 mOsm/kg	300 mOsm/kg	1500 mOsm/kg
Atenolol 0.5mg/mL	0.80	0.61	0.0042
Caffeine 2mg/mL	0.99	0.97	0.33
Furosemide 0.1mg/mL	0.71	0.51	0.55
Hydrocortisone 1mg/mL	0.90	0.85	0.44
Paracetamol 10mg/mL	0.98	0.97	0.34

Table 3. Oral fraction ( $f_a$ ) absorbed calculate for each condition of osmolality assayed

Many Hospital pharmacy services do not have available an osmometer and they used fixed protocols for all formulations and drugs, such as not diluting or making dilutions. Table 3 shows oral fraction absorbed  $F_a$  predicted from the experimental permeability values with equation 7 after administration in each osmolarity condition. Each API has certain characteristics and should be administered as appropriate; for example, the osmolarity data obtained for paracetamol in dilution ratio 1:8 would remain hyperosmolar (Table 2).

## CONCLUSION

In the administration of drugs in neonates we must pay special attention to the osmolality of the formulations, not only because of the risk of damaging the gastrointestinal tract of the patient, but because of the risk that modifying osmolality also modifies its permeability, lead to an unwanted change in oral fraction absorbed and in consequence in bioavailability. In light of the results, diluting the pharmaceutical forms to iso-osmolality should not be recommended as a standard, especially for drugs that show a narrow therapeutic range (e.g. digoxin, phenobarbital, phenytoin) or those for which a change in oral fraction absorbed can compromise safety (e.g. amiodarone, levetiracetam, zidovudine).



## REFERENCES

- [1] American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition, Commentary on breastfeeding and infant formulas, including proposed standards for formulas, *Pediatrics*. 57 (1976) 278–285.
- [2] T.V. Santulli, J.N. Schullinger, W.C. Heird, R.D. Gongaware, J. Wigger, B. Barlow, W.A. Blanc, W.E. Berdon, Acute necrotizing enterocolitis in infancy: a review of 64 cases, *Pediatrics*. 55 (1975) 376–387.
- [3] J. Shulhan, B. Dicken, L. Hartling, B.M. Larsen, Current Knowledge of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants and the Impact of Different Types of Enteral Nutrition Products, *Adv. Nutr. Bethesda Md.* 8 (2017) 80–91. doi:10.3945/an.116.013193.
- [4] F. Pearson, M.J. Johnson, A.A. Leaf, Milk osmolality: does it matter?, *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 98 (2013) F166–169. doi:10.1136/adc.2011.300492.
- [5] M. Chauhan, G. Henderson, W. McGuire, Enteral feeding for very low birth weight infants: reducing the risk of necrotising enterocolitis, *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 93 (2008) F162–166. doi:10.1136/adc.2007.115824.
- [6] J.R. Steele, R.J. Meskell, J. Foy, A.E. Garner, Determining the osmolality of over-concentrated and supplemented infant formulas, *J. Hum. Nutr. Diet. Off. J. Br. Diet. Assoc.* 26 (2013) 32–37. doi:10.1111/j.1365-277X.2012.01286.x.
- [7] H. Miyake, Y. Chen, Y. Koike, A. Hock, B. Li, C. Lee, A. Zani, A. Pierro, Osmolality of enteral formula and severity of experimental necrotizing enterocolitis, *Pediatr. Surg. Int.* 32 (2016) 1153–1156. doi:10.1007/s00383-016-3998-7.
- [8] N. Samuels, R.A. van de Graaf, R.C.J. de Jonge, I.K.M. Reiss, M.J. Vermeulen, Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies, *BMC Pediatr.* 17 (2017) 105. doi:10.1186/s12887-017-0847-3.
- [9] J. Neu, W.A. Walker, Necrotizing enterocolitis, *N. Engl. J. Med.* 364 (2011) 255–264. doi:10.1056/NEJMra1005408.
- [10] D. Dahlgren, C. Roos, A. Lundqvist, C. Tannergren, M. Sjöblom, E. Sjögren, H. Lennernäs, Effect of absorption-modifying excipients, hypotonicity, and enteric neural activity in an in vivo model for small intestinal transport, *Int. J. Pharm.* 549 (2018) 239–248. doi:10.1016/j.ijpharm.2018.07.057.
- [11] K. Ichijo, R. Oda, M. Ishihara, R. Okada, Y. Moteki, Y. Funai, T. Horiuchi, H. Kishimoto, Y. Shirasaka, K. Inoue, Osmolality of Orally Administered Solutions Influences

Luminal Water Volume and Drug Absorption in Intestine, *J. Pharm. Sci.* 106 (2017) 2889–2894. doi:10.1016/j.xphs.2017.04.030.

[12] Y. Tanaka, T. Goto, M. Kataoka, S. Sakuma, S. Yamashita, Impact of Luminal Fluid Volume on the Drug Absorption After Oral Administration: Analysis Based on In Vivo Drug Concentration-Time Profile in the Gastrointestinal Tract, *J. Pharm. Sci.* 104 (2015) 3120–3127. doi:10.1002/jps.24433.

[13] J.T. Doluisio, N.F. Billups, L.W. Dittert, E.T. Sugita, J.V. Swintosky, Drug absorption. I. An in situ rat gut technique yielding realistic absorption rates, *J. Pharm. Sci.* 58 (1969) 1196–1200.

[14] I. Lozoya-Agullo, I. González-Álvarez, M. González-Álvarez, M. Merino-Sanjuán, M. Bermejo, In Situ Perfusion Model in Rat Colon for Drug Absorption Studies: Comparison with Small Intestine and Caco-2 Cell Model, *J. Pharm. Sci.* 104 (2015) 3136–3145. doi:10.1002/jps.24447.

[15] F. Tuğcu-Demiröz, I. Gonzalez-Alvarez, M. Gonzalez-Alvarez, M. Bermejo, Validation of phenol red versus gravimetric method for water reabsorption correction and study of gender differences in Doluisio's absorption technique, *Eur. J. Pharm. Sci. Off. J. Eur. Fed. Pharm. Sci.* 62 (2014) 105–110. doi:10.1016/j.ejps.2014.05.016.

[16] I. Lozoya-Agullo, I. Gonzalez-Alvarez, M. Zur, N. Fine-Shamir, Y. Cohen, M. Markovic, T.M. Garrigues, A. Dahan, M. Gonzalez-Alvarez, M. Merino-Sanjuán, M. Bermejo, A. Avdeef, Closed-Loop Doluisio (Colon, Small Intestine) and Single-Pass Intestinal Perfusion (Colon, Jejunum) in Rat-Biophysical Model and Predictions Based on Caco-2, *Pharm. Res.* 35 (2017) 2. doi:10.1007/s11095-017-2331-z.

[17] I. Lozoya-Agullo, M. Zur, N. Fine-Shamir, M. Markovic, Y. Cohen, D. Porat, I. González-Álvarez, M. González-Álvarez, M. Merino-Sanjuán, M. Bermejo, A. Dahan, Investigating drug absorption from the colon: Single-pass vs. Doluisio approaches to in situ rat large-intestinal perfusion, *Int. J. Pharm.* 527 (2017) 135–141. doi:10.1016/j.ijpharm.2017.05.018.

[18] I. Lozoya-Agullo, M. Zur, O. Wolk, A. Beig, I. González-Álvarez, M. González-Álvarez, M. Merino-Sanjuán, M. Bermejo, A. Dahan, In-situ intestinal rat perfusions for human Fabs prediction and BCS permeability class determination: Investigation of the single-pass vs. the Doluisio experimental approaches, *Int. J. Pharm.* 480 (2015) 1–7. doi:10.1016/j.ijpharm.2015.01.014.

[19] J.M. Del Moral Sanchez, I. Gonzalez-Alvarez, A. Cerda-Revert, M. Gonzalez-Alvarez, A. Navarro-Ruiz, G.L. Amidon, M. Bermejo, Biopharmaceutical optimization in

neglected diseases for paediatric patients by applying the provisional paediatric biopharmaceutical classification system, *Br. J. Clin. Pharmacol.* 84 (2018) 2231–2241. doi:10.1111/bcp.13650.

[20] M. Preis, J. Breitzkreutz, Pediatric Drug Development and Dosage Form Design, *AAPS PharmSciTech.* 18 (2017) 239–240. doi:10.1208/s12249-016-0705-x.

[21] A. Ramirez, W.W. Wong, R.J. Shulman, Factors regulating gastric emptying in preterm infants, *J. Pediatr.* 149 (2006) 475–479. doi:10.1016/j.jpeds.2006.05.028.

[22] M.H. Mogard, G. Nylander, O. Flaten, L.E. Hanssen, Gastric emptying and intestinal transit of hyperosmolar solutions in relation to indomethacin and certain gut polypeptides in the rat, *Scand. J. Gastroenterol.* 21 (1986) 348–352.

[23] J.B. Leiper, Fate of ingested fluids: factors affecting gastric emptying and intestinal absorption of beverages in humans, *Nutr. Rev.* 73 Suppl 2 (2015) 57–72. doi:10.1093/nutrit/nuv032.

[24] P. Agre, Aquaporin water channels (Nobel Lecture), *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* 43 (2004) 4278–4290. doi:10.1002/anie.200460804.

[25] M. Bermejo, V. Merino, T.M. Garrigues, J.M. Pla Delfina, A. Mulet, P. Vizet, G. Trouiller, C. Mercier, Validation of a biophysical drug absorption model by the PATQSAR system, *J. Pharm. Sci.* 88 (1999) 398–405. doi:10.1021/js980370+.

[26] G. Sánchez-Castaño, A. Ruíz-García, N. Bañón, M. Bermejo, V. Merino, J. Freixas, T.M. Garrigues, J.M. Plá-Delfina, Intrinsic absolute bioavailability prediction in rats based on in situ absorption rate constants and/or in vitro partition coefficients: 6-fluoroquinolones, *J. Pharm. Sci.* 89 (2000) 1395–1403.

[27] R. Löbenberg, G.L. Amidon, Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards, *Eur. J. Pharm. Biopharm. Off. J. Arbeitsgemeinschaft Pharm. Verfahrenstechnik EV.* 50 (2000) 3–12.

[28] T.N. Johnson, J.J. Bonner, G.T. Tucker, D.B. Turner, M. Jamei, Development and applications of a physiologically-based model of paediatric oral drug absorption, *Eur. J. Pharm. Sci. Off. J. Eur. Fed. Pharm. Sci.* 115 (2018) 57–67. doi:10.1016/j.ejps.2018.01.009.

[29] M. Guimarães, M. Stelova, R. Holm, C. Reppas, M. Symillides, M. Vertzoni, N. Fotaki, Biopharmaceutical considerations in paediatrics with a view to the evaluation of orally administered drug products - a PEARRL review, *J. Pharm. Pharmacol.* (2018). doi:10.1111/jphp.12955.

[30] D. Kamstrup, R. Berthelsen, P.J. Sassene, A. Selen, A. Müllertz, In Vitro Model Simulating Gastro-Intestinal Digestion in the Pediatric Population (Neonates and Young Infants), *AAPS PharmSciTech.* 18 (2017) 317–329. doi:10.1208/s12249-016-0649-1.





**NOMBRE:** TESIS DOCTORAL cápsula

**FÓRMULA:**

Artículo científico 1 .....	1 UI
Artículo científico 2 .....	1 UI
Artículo científico 3 .....	1 UI
Revisión 1 .....	1 UI
Mezcla apropiada de excipientes .....	csp 1 cápsula

**MODUS OPERANDI:** *hágase según arte*

Para administrar uno o varios fármacos, cuatro en este caso, es necesario formularlos. La cápsula de gelatina dura es una forma farmacéutica con muchas ventajas, una de las más relevantes es la protección frente a agentes externos que pueden dañar el contenido, como la luz u olores fuertes. Además, siempre que se requiera, se pueden separar las dos valvas y obtener el polvo encapsulado. Si una Tesis se encapsula, el contenido podrá disfrutarse cuando se desee y se tendrá por seguro que ha estado protegido.

El principio activo no es nadie sin los excipientes.

En primer lugar, gracias a mis directoras, los excipientes Isabel y Marival; ellas han mejorado el parámetro solubilidad. Gracias por ser esas celulosas que atrapan en su redes tridimensionales de conocimiento y no dejan precipitar, también por ser esas ciclodextrinas que agarran de la mano y hacen que el camino sea fácil y placentero. Gracias por reconducir mi tema inicial a uno del que he acabado enamorado, con él la permeabilidad ha estado asegurada. Por lo que me habéis transmitido en este periodo, por apostar por mi, por vuestra actitud y pasión con la investigación y, también, por vuestra paciencia. A Marta y al Dream Team. A Andrés. A Jaime, por su confianza diaria.

A mis padres y a Iván. Lo que soy es gracias a ellos y, sin duda, esta mezcla no tendría sentido sin su presencia. A Widya.

A Rubén, gracias por ser el excipiente lubricante que siempre facilita el proceso y, además, el colorante que asegura una mezcla homogénea y de características ideales.

¿Qué es una fórmula sin sus saborizantes y edulcorantes? A Ade, Adri, Ángela, Arantxa, Arbus, Celia, Cris, Gala, Jorge, Laura, Lor, Majo, María José, Marta, Miru, Nuria, Ro, Sar, Sara, Virginia y Yasmina.

Uno de los pasos críticos del proceso de encapsulación es la homogeneización de la mezcla de sólidos pulverulentos. Es importante tanto el tiempo de mezclado, como el trabajo con el pistilo. Al parecer, en esta ocasión he dilatado un poco el tiempo de mezclado, pero espero haber elaborado una buena mezcla. Disculpad la espera.

*y según arte se hizo.*





