

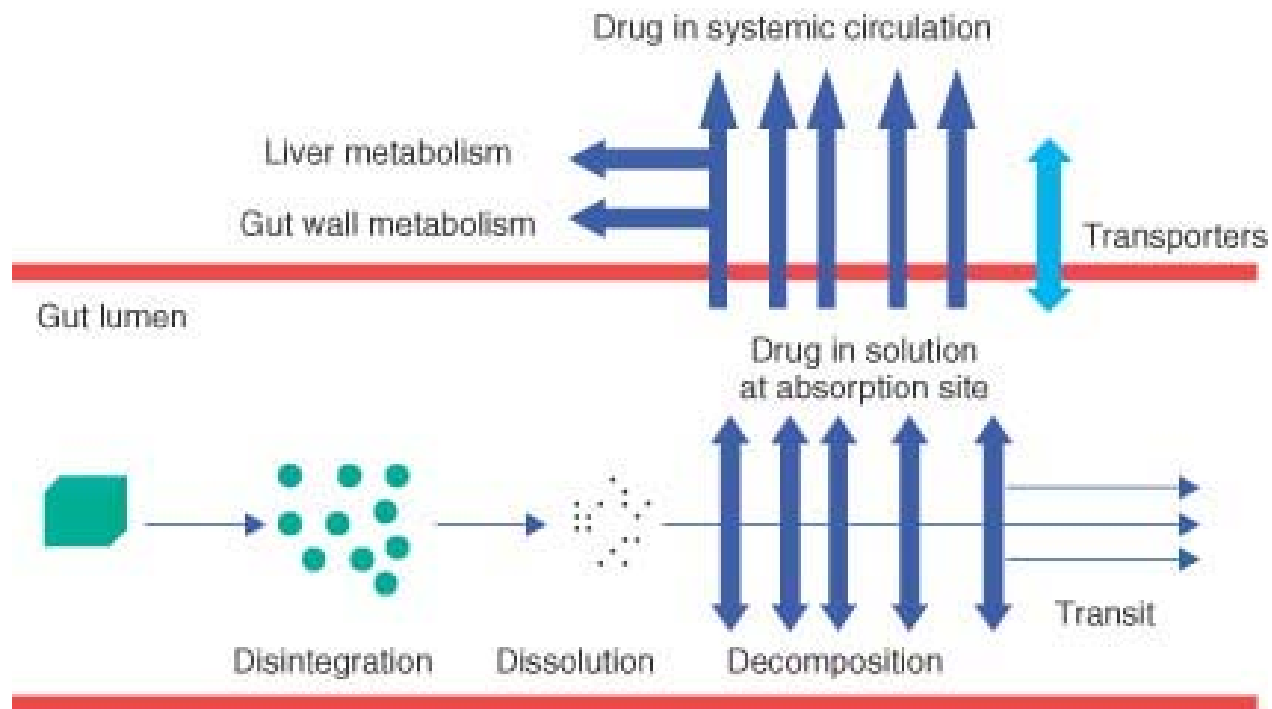
# Biofarmacevtski klasifikacijski sistem

(Biopharmaceutical Classification System – BCS)

dr. Katja Berginc, mag. farm.

# BCS – osnovne lastnosti

50% najbolj prodajanih zdravil per os aplikacija



# BCS – osnovne lastnosti

- potreba po poznavanju *in vivo* obnašanja učinkovin (1995 Amidon)
- BCS: znanstveni pristop za ugotavljanje kritičnega koraka pri absorpciji učinkovin iz črevesja na podlagi biofarmaceutskih lastnosti učinkovine (topnost, permeabilnost)

Topnost –  $S_w$ ,  $C_s$   
 Permeabilnost –  $P_{eff}$   
 FO – farmacevtska oblika

Razred I dobra topnost dobra permeabilnost	Razred II slaba topnost dobra permeabilnost
Razred III dobra topnost slaba permeabilnost	Razred IV slaba topnost slaba permeabilnost

	HIGH SOLUBILITY	LOW SOLUBILITY
HIGH PERMEABILITY	<b>CLASS 1 (amphiphilic) <sup>a</sup></b> diltiazem antipyrine labetalol glucose captopril L-dopa enalapril metoprolol propranolol phenylalanine <b>1</b>	<b>CLASS 2 (lipophilic) <sup>b</sup></b> flurbiprofen ketoprofen naproxen desipramine diclofenac itraconazole piroxicam carbamazepine phenytoin verapamil <b>2</b>
LOW PERMEABILITY	<b>CLASS 3 (hydrophilic) <sup>c</sup></b> famotidine atenolol cimetidine acyclovir ranitidine nadolol hydrochlorothiazide <b>3</b>	<b>CLASS 4 <sup>d</sup></b> terfenadine furosemide cyclosporine <b>4</b>

# BCS

- Topnost
  - Hitrost raztapljanja
  - Primerjava z *in vivo* pogoji
- Permeabilnost

# BCS – smernice

## **DOBRO TOPNA UČINKOVINA**

Največji odmerek učinkovine se raztopi v 250 ml vode s pH 1.0 – 6.8 (pri 1.2, 4.5 in 6.8) brez uporabe površinsko aktivnih snovi (PAS) pri 37°C.

# BCS – smernice

## DOBRO TOPNA UČINKOVINA

**Največji odmerek** učinkovine se raztopi v 250 ml vode s pH 1.0 – 6.8 (pri 1.2, 4.5 in 6.8) brez uporabe površinsko aktivnih snovi (PAS) pri 37°C.

Odmerek:

npr. 10, 20 in 40 mg odmerki

# BCS – smernice

## **DOBRO TOPNA UČINKOVINA**

Največji odmerek učinkovine se raztopi v **250 ml** vode s pH 1.0 – 6.8 (pri 1.2, 4.5 in 6.8) brez uporabe površinsko aktivnih snovi (PAS) pri 37°C.

250 ml – volumen tekočine, ki jo prostovoljci zaužijejo skupaj s FO (predpis).

# BCS – smernice

## DOBRO TOPNA UČINKOVINA

Največji odmerek učinkovine se raztopi v 250 ml vode s pH 1.0 – 6.8 (pri 1.2, 4.5 in 6.8) brez uporabe površinsko aktivnih snovi (PAS) pri 37°C.

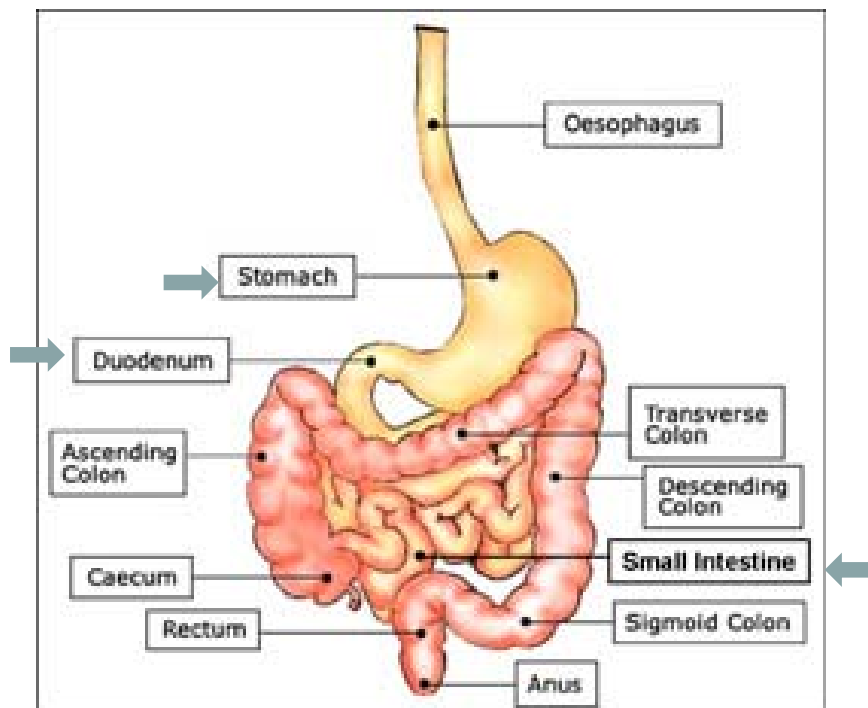
Najslabši možni scenarij!



# BCS – smernice

## DOBRO TOPNA UČINKOVINA

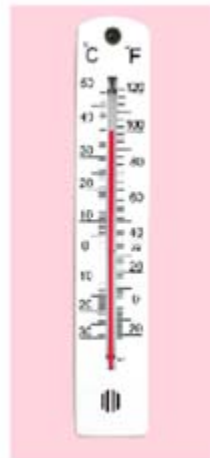
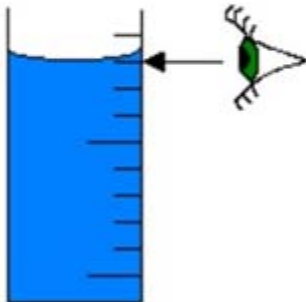
Največji odmerek učinkovine se raztopi v 250 ml vode s pH 1.0 – 6.8 (pri 1.2, 4.5 in 6.8) brez uporabe površinsko aktivnih snovi (PAS) pri 37°C.



# BCS – $C_s$ , $S_w$

**TOPNOST** : največja količina raztopljene učinkovine v danem topilu po vzpostavljenem ravnotežju  
(pH, ionska moč, T, hitrost mešanja, PAS)

Stopnja topnosti	V topila za 1g vzorca (ml)
Zelo lahko topno	< 1
Lahko topno	1 – 10
Topno	10 – 30
Zmerno topno	30 – 100
Težko topno	100 – 1000
Zelo težko topno	1000 – 10000
Praktično netopno	> 10000



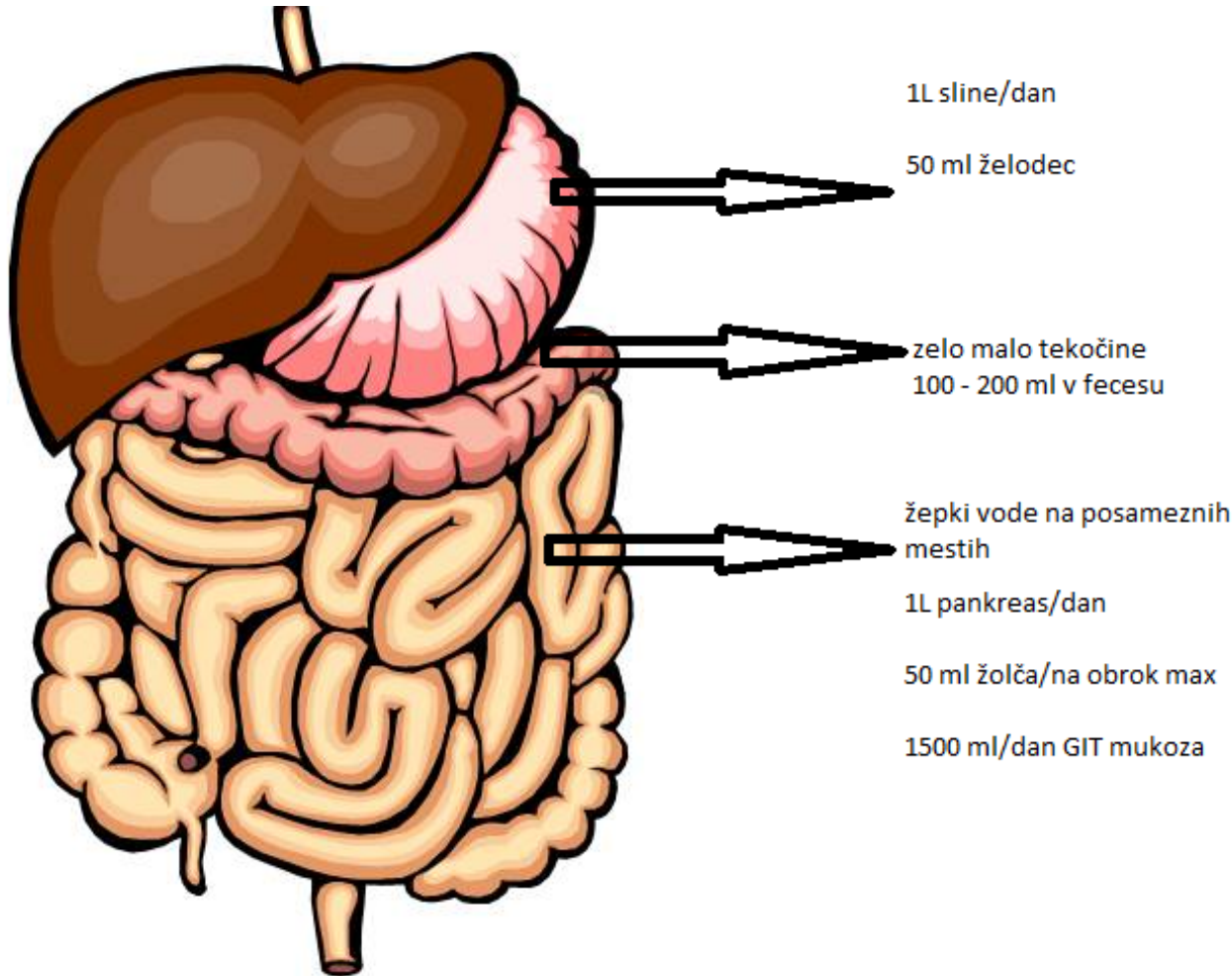
# BCS – $C_s$ , $S_w$

Pogoji	Topnost glede na farmakopejski predpis	Topnost glede na BCS smernice	Topnost in vivo
V topila	poljuben		
pH	poljuben		
Ionska moč	poljubna		
PAS	poljubno		
Topljenec	vedno presežek topljenca		
Hitrost mešanja	ni določena		
Čas raztapljanja	24-48 ur		

# BCS – C<sub>s</sub>, S<sub>w</sub>

Pogoji	Topnost glede na farmakopejski predpis	Topnost glede na BCS smernice	Topnost in vivo
V topila	poljuben	250 ml	
pH	poljuben	1.2; 4.5 in 6.8	
Ionska moč	poljubna	definirana s sestavo pufra	
PAS	poljubno	NE	
Topljenec	vedno presežek topljenca	največji odmerek učinkovine	
Hitrost mešanja	ni določena	ni določena	
Čas raztapljanja	24-48 ur	ni določen	

# BCS – $C_s$ , $S_w$



## Topnost in vivo

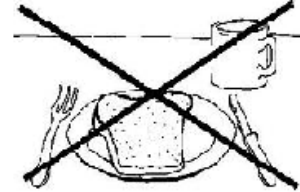
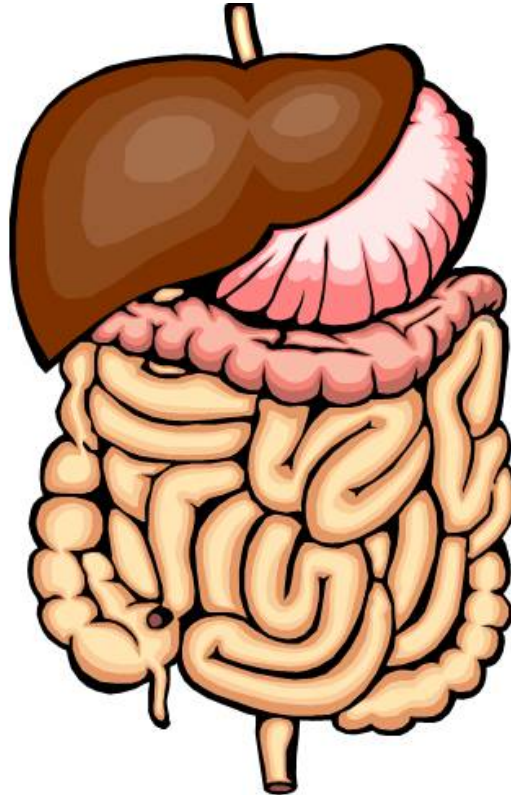
zaužit V (?), 50 ml želodec, žepki v GIT

raztapljanja

# BCS – $C_s$ , $S_w$



ŽELODEC: 5.9 - 1.5  
 DUODENUM: 5.5 - 6.7  
 JEJUNUM: 5.9 - 6.1  
 ILEUM: 6.7 - 7.8  
 KOLON: 6.4 - 7.0



ŽELODEC: 1.2 - 2.9  
 DUODENUM: 5.6 - 6.4  
 JEJUNUM: 6.0 - 7.1  
 ILEUM: 7 - 7.5  
 KOLON: 6.4 - 7.0

## Topnost in vivo

50 ml želodec,  
 žepki vode GIT

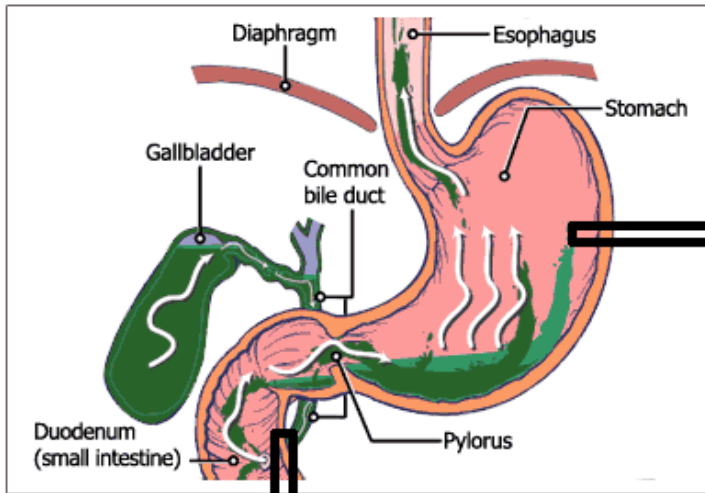
hrana?  
 segment prebavil?

Hitrost mešanja	ni določena	ni določena
Čas raztapljanja	24-48 ur	ni določen

# BCS – C<sub>s</sub>, S<sub>w</sub>

Pogoji	Topnost glede na farmakopejski predpis	Topnost glede na BCS smernice	Topnost in vivo
V topila	poljuben	250 ml	50 ml želodec, žepki vode GIT
pH	poljuben	1.2; 4.5 in 6.8	hrana? segment prebavil?
Ionska moč	poljubna	definirana s sestavo pufra	0.07 – 0.15 (TČ), 0.01 – 0.1 (Ž) na tešče
PAS	poljubno	NE	
Topljenec	vedno presežek topljenca	največji odmerek učinkovine	
Hitrost mešanja	ni določena	ni določena	
Čas raztapljanja	24-48 ur	ni določen	

# BCS – $C_s$ , $S_w$



Refluks žolčnih kislin v želodec

0 - 2.5 mM fasted

0.21 - 0.41 mM fed

1- 4 mM fasted

2 - 40 mM fed

## Topnost in vivo

50 ml želodec,  
žepki vode GIT

hrana?  
segment prebavil?

0.07 – 0.15 (TČ), 0.01  
– 0.1 (Ž) na tešče

DA (žolčne kisline)

	topljenca	učinkovine	
Hitrost mešanja	ni določena	ni določena	
Čas raztapljanja	24-48 ur	ni določen	



# BCS – $C_s$ , $S_w$

Pogoji	Topnost glede na farmakopejski predpis	Topnost glede na BCS smernice	Topnost in vivo
V topila	poljuben	250 ml	50 ml želodec, žepki vode GIT
pH	poljuben	1.2; 4.5 in 6.8	hrana? segment prebavil?
Ionska moč	poljubna	definirana s sestavo pufra	0.07 – 0.15 (TČ), 0.01 – 0.1 (Ž) na tešče
PAS	poljubno	NE	DA (žolčne kisline)
Topljenec	vedno presežek topljenca	največji odmerek učinkovine	Odmerek ali manj (peristaltika, FO, pretok limfe, krvi)
Hitrost mešanja	ni določena	ni določena	Peristaltika (hrana?)
Čas raztapljanja	24-48 ur	ni določen	Segment prebavil?

# BCS – $V_{\text{razt}}$ ali $S_w$

Pomembna ne le topnost, temveč tudi hitrost raztapljanja.

Dobra topnost ne pomeni visoke hitrosti raztapljanja in obratno.

prim. DIGOKSIN: dobra topnost, nizka hitrost raztapljanja

prim. GRISEOFULVIN: slaba topnost, visoka hitrost raztapljanja

segment	tešče	hrana
želodec	15min – 2h	2 – 6 ur
tanko črevo	3 - 4 h	3 - 4 h

# BCS – Vrazt

## HITROST RAZTAPLJANJA:

hitrost prehoda učinkovine  
iz trdnega v raztopljeno  
stanje

Kako povečati hitrost raztapljanja:

- Povečati površino delcev (mletje, granuliranje)
- Zmanjšati debelino difuzijskega dvosloja (večja hitrost mešanja, peristaltika)
- Povečati topnost: močljivci, solubilizatorji, soli, amorfi, ciklodekstrini....

Noyes-Whitney enačba  $\Longrightarrow v_{razt} = \frac{dc}{dt} = \frac{D \cdot S}{h \cdot V} \cdot (c_s - c)$

$c_s$  - nasičena topnost

$C$  - raztopljena učinkovina v času  $t$

$h$  - debelina difuzijske plasti

$D$  - difuzijski koeficient

$V$  – volumen, v katerem poteka raztapljanje

# BCS – Vrazt

**HITROST  
RAZTAPLJANJA:**

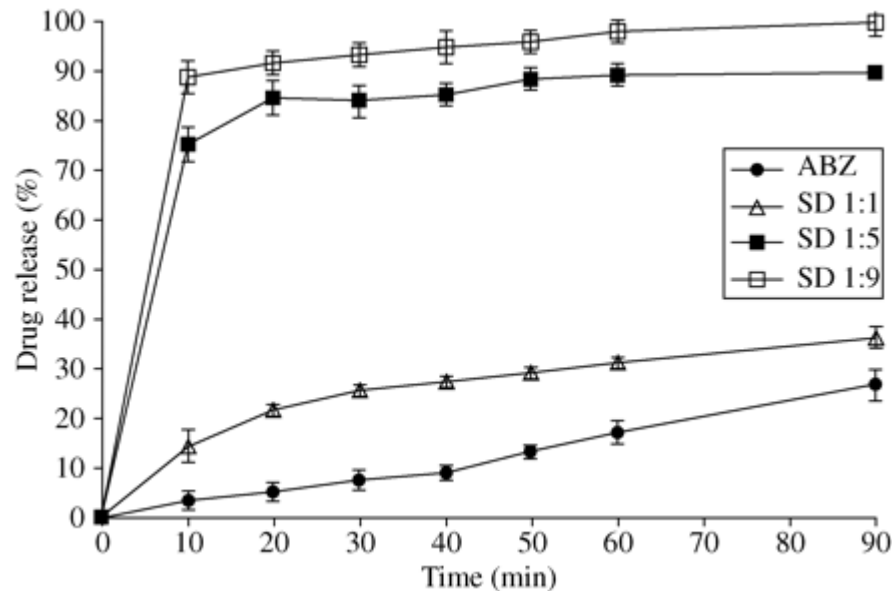
$$v_{razt} = \frac{dc}{dt} = \frac{D \cdot S}{h \cdot V} \cdot (c_s - c)$$

Albendazol

Učinkovina + PEG6000  
(1:1, 1:5 in 1:9)

Povečanje  $C_s$   
Povečanje  $v_{razt}$

Močljivec  
Solubilizator



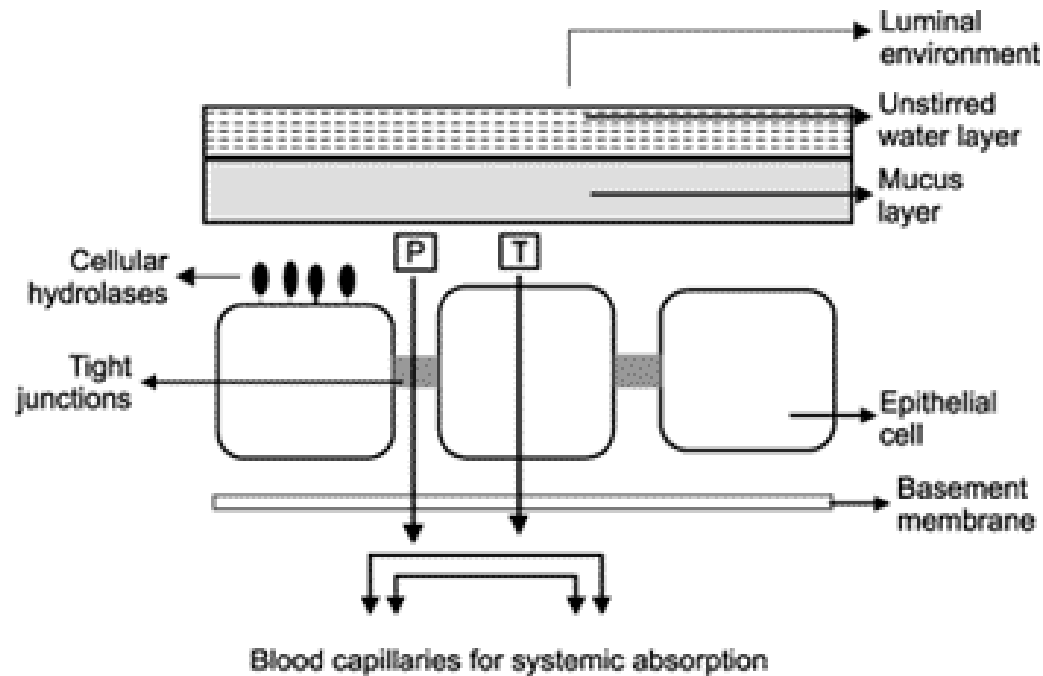
# BCS

- Topnost
  - Hitrost raztapljanja
  - Primerjava z *in vivo* pogoji
- Permeabilnost

# BCS – smernice

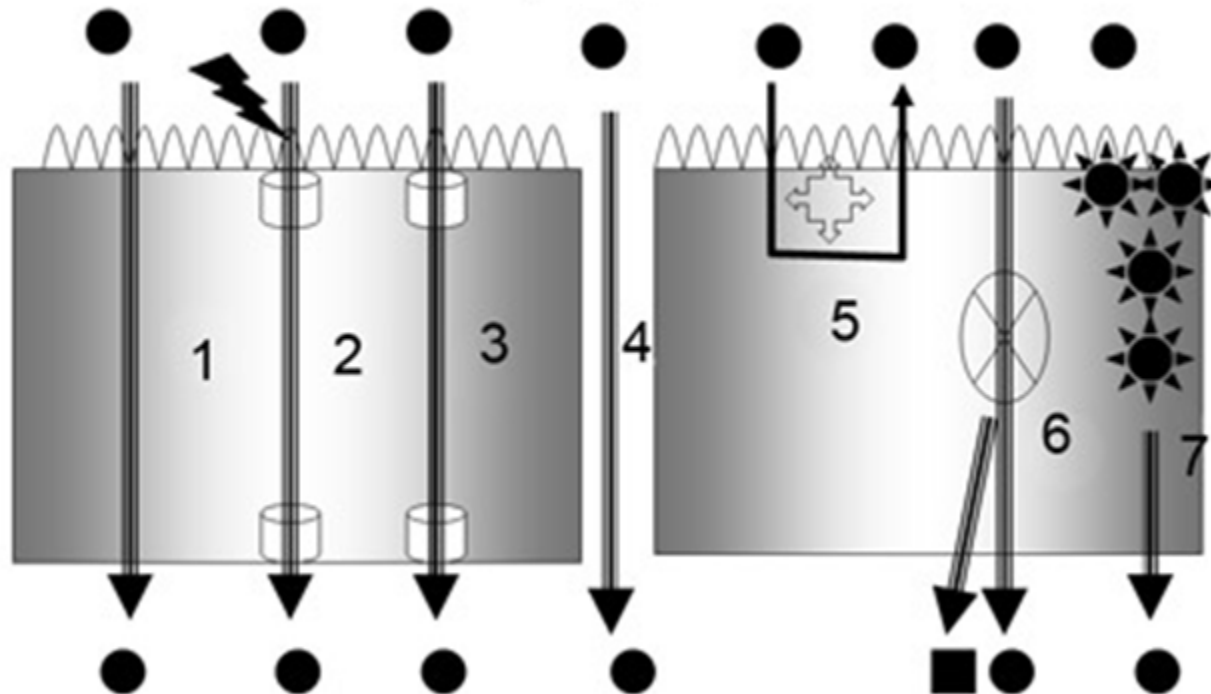
## DOBRO PERMEABILNA UČINKOVINA

Delež absorbiranega odmerka ( $F_{abs}$ ) pri ljudeh je vsaj 85%.



# BCS – $P_{\text{eff}}$

**APIKALNA STRAN: farmacevtska oblika, učinkovina**



**BAZOLATERALNA STRAN: krvne in limfne kapilare**

*Različne poti in vplivi na absorpcijo (puščice kažejo smer absorpcije iz lumna skozi enterocit v kri): pasivna-transcelularna (1), aktivna-s pomočjo ATP (2), olajšana difuzija (3), pasivna-paracelularna (4), vpliv izločevalnih prenašalcev (5), vpliv intestinalnega metabolizma in absorpcija metabolitov (6), posredovana z receptorji (7) (16).*

# BCS – P<sub>eff</sub>

BCS	Glavni način absorpcije	Prenašalci, encimi – vpliv na absorpcijo
I	Pasivna d. >> aktivni t., olajšana d.	NE (hitro sproščanje)/DA (prirejeno sproščanje)
II	Pasivna d. > aktivni t., olajšana d.	DA (sekretorni > absorptivni prenašalci in encimi)
III	Aktivni t., olajšana d. in pasivna d.	DA (absorptivni > sekretorni prenašalci in encimi)
IV	Aktivni t., olajšana d. in pasivna d.	DA (sekretorni, absorptivni prenašalci in encimi)



# BCS – smernice

## **HITRO SPROŠČANJE UČINKOVINE**

Vsaj 85% odmerka učinkovine se sprosti v 30 min v USP I (100 rpm) ali USP II (50 rpm) aparatih v manj kot 900 ml pufra pH 1.2, 4.5 in 6.8.

## **ZELO HITRO SPROŠČANJE UČINKOVINE**

Vsaj 85% odmerka učinkovine se sprosti v 15 min.

# BCS – $P_{eff}$

$P_{eff}$  – permeabilnost [cm/s]

$J$  – fluks učinkovine [mol/h×cm<sup>2</sup>]

$C$  – koncentracija učinkovine na mestu absorpcije

$k_d$  – konstanta difuzije [mol/h]

$A$  – površina

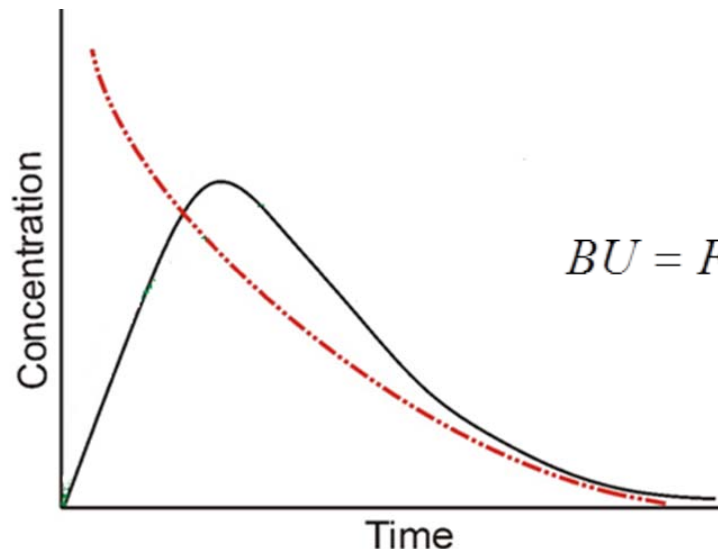
$dQ/dt$  – hitrost difuzije [mol/h]

$$P_{eff} = \frac{J}{c} = \frac{k_d}{c \times A} = \frac{dQ}{dt} \times \frac{1}{c \times A}$$

# BCS – P<sub>eff</sub>

## PRISTOPI DOLOČEVANJA PERMEABILNOSTI

- **Biološka uporabnost (BU) pri ljudeh**
- *In vivo* perfuzija na ljudeh
- *In vivo* perfuzija na živalih
- *In vitro* transport skozi izrezano živalsko ali človeško črevesno tkivo
- *In vitro* transport skozi celične kulture



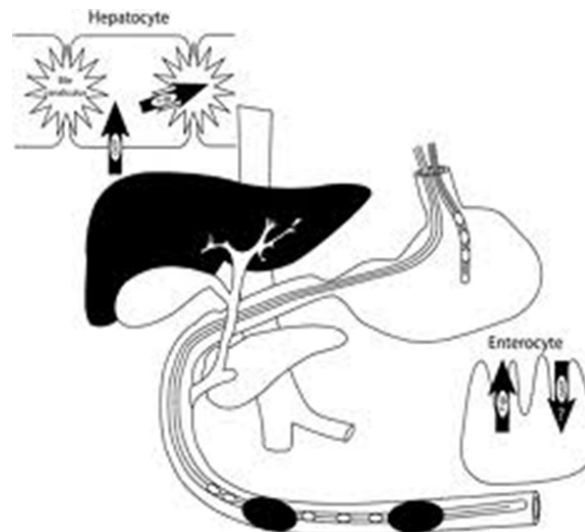
$$BU = \frac{AUC_{p.o.}}{AUC_{i.v.}}$$

$$BU = F_{abs} \times (1 - E_G) \times (1 - E_H)$$

# BCS – $P_{\text{eff}}$

## PRISTOPI DOLOČEVANJA PERMEABILNOSTI

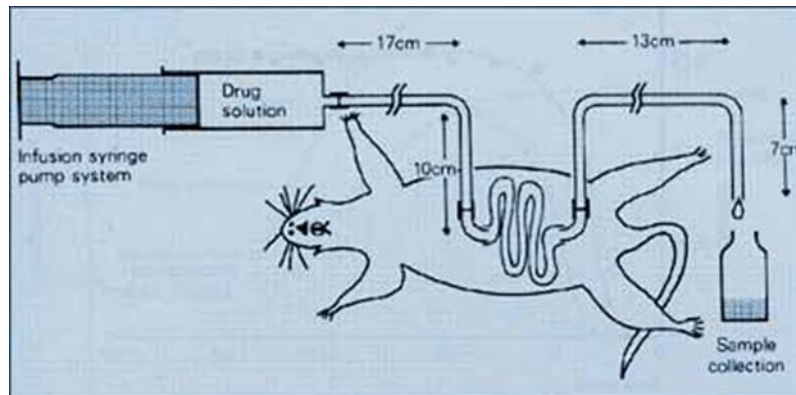
- Biološka uporabnost (BU) pri ljudeh
- *In vivo* perfuzija na ljudeh
- *In vivo* perfuzija na živalih
- *In vitro* transport skozi izrezano živalsko ali človeško črevesno tkivo
- *In vitro* transport skozi celične kulture



# BCS – $P_{\text{eff}}$

## PRISTOPI DOLOČEVANJA PERMEABILNOSTI

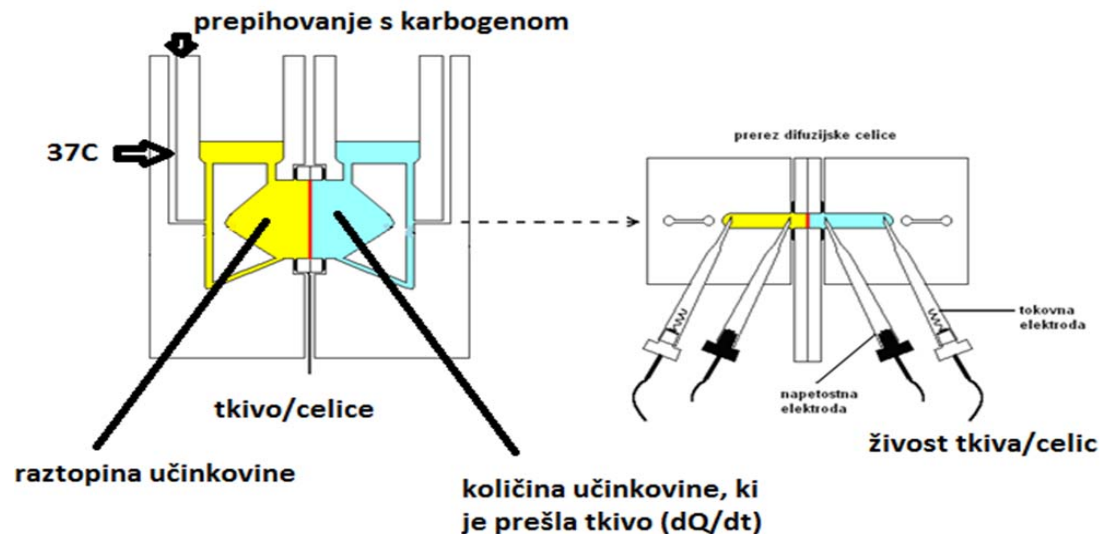
- Biološka uporabnost (BU) pri ljudeh
- *In vivo* perfuzija na ljudeh
- *In vivo* perfuzija na živalih
- *In vitro* transport skozi izrezano živalsko ali človeško črevesno tkivo
- *In vitro* transport skozi celične kulture



# BCS – $P_{\text{eff}}$

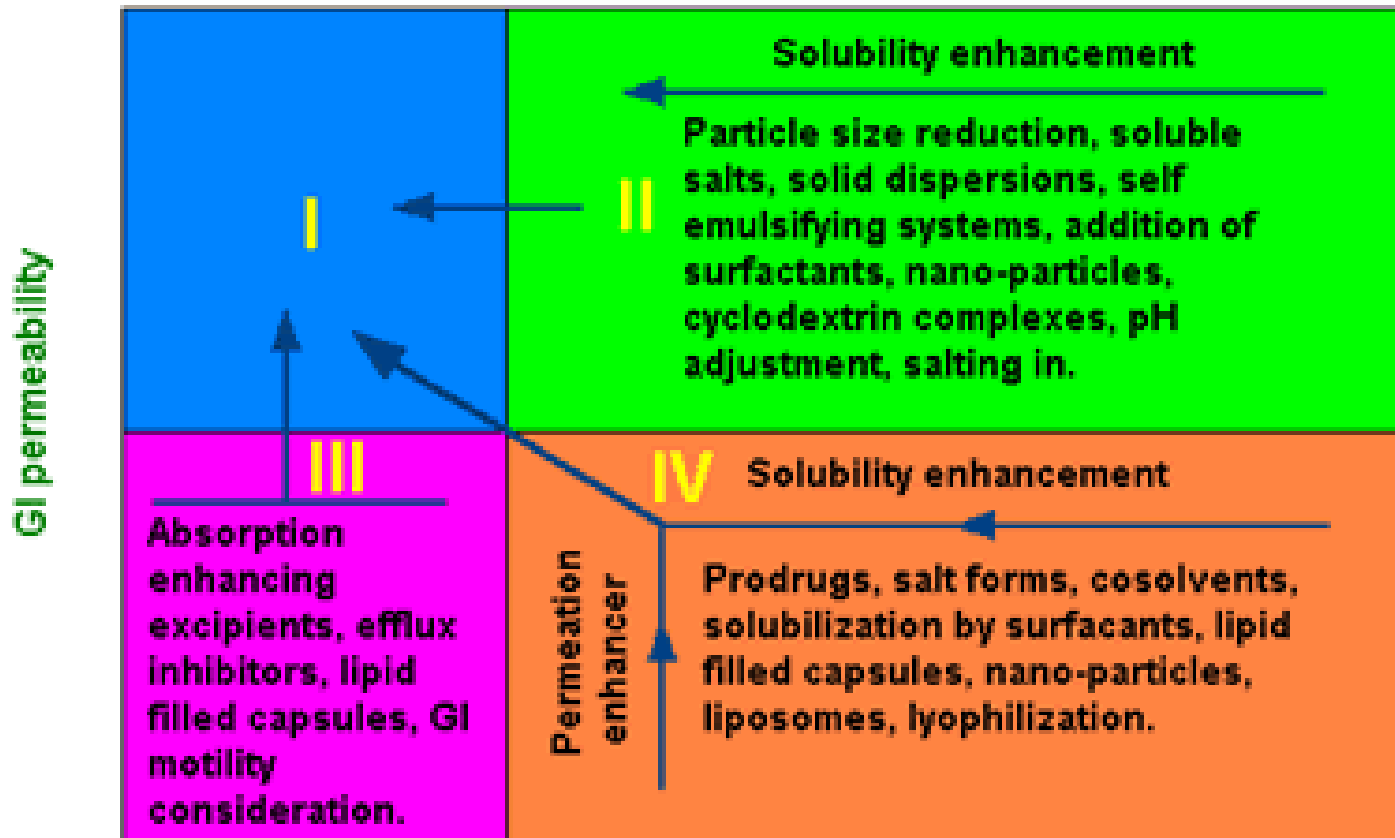
## PRISTOPI DOLOČEVANJA PERMEABILNOSTI

- Biološka uporabnost (BU) pri ljudeh
- *In vivo* perfuzija na ljudeh
- *In vivo* perfuzija na živalih
- *In vitro* transport skozi izrezano živalsko ali človeško črevesno tkivo
- *In vitro* transport skozi celične kulture



Dose: solubility  
ratio (ml)

250 500 1000 10,000 100,000



# Gordon's Real BCS

solubility

hi  $\rightarrow$  lo



permeability

hi

$\rightarrow$   
lo



formulation  
 $\leftarrow$  Purgatory  $\neq$



bioavaila-  
bility limbo  $\rightarrow$

