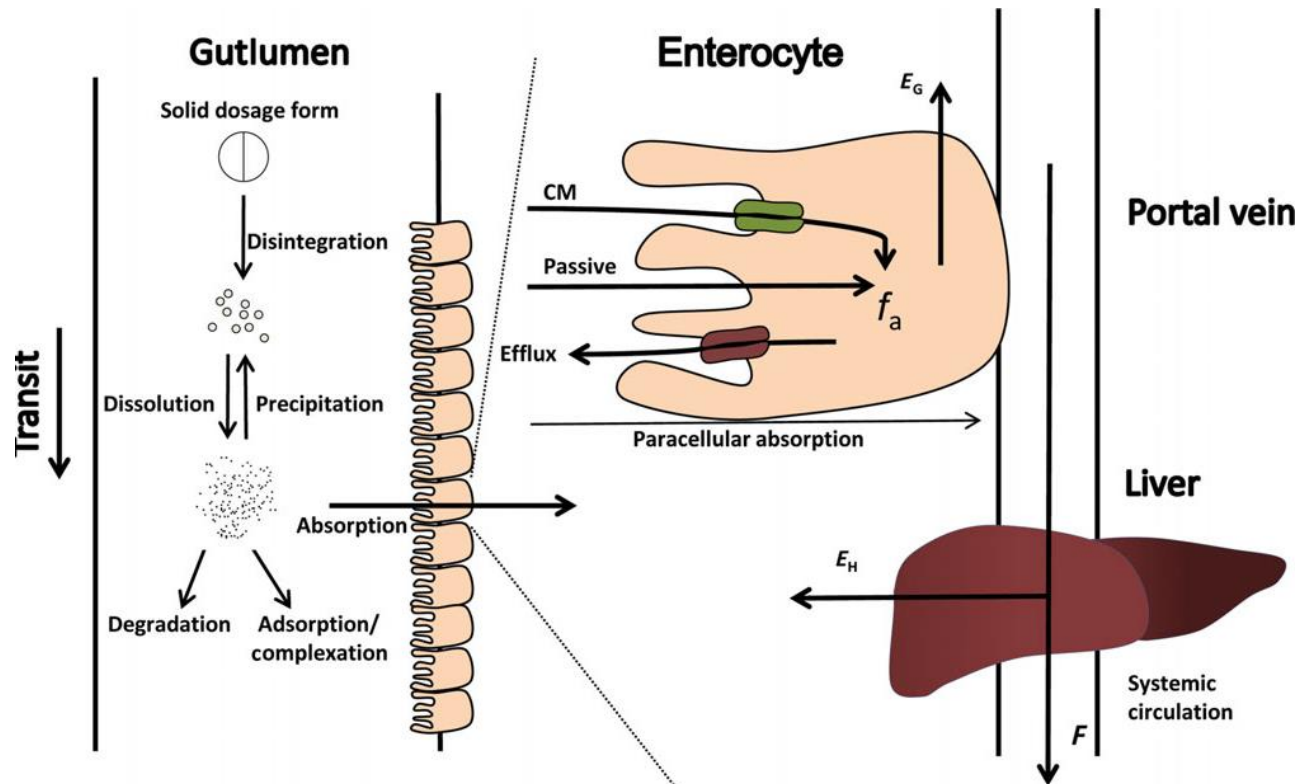


Biodisponibilidad/Bioequivalencia y Bioexenciones: Rol de los Sistemas de Clasificación Biofarmacéuticos

**10 de Octubre 2019
Centro Costa Salguero de la Ciudad
Autónoma de Buenos Aires
Dra Gladys Granero**

ABSORCION EN EL TRACTOGASTROINTESTINAL (TGI)

Disolución, Solubilidad y Permeabilidad Intestinal son los tres factores principales que gobiernan la velocidad y extensión de absorción de un fármaco que es estable en el TGI



SCB

Bioexenciones basadas en el SCB

P
E
R
M
E
A
B
I
L
I
D
A
D

CLASE 1

Alta solubilidad
Alta permeabilidad

CLASE 2

Baja solubilidad
Alta permeabilidad

CLASE 3

Alta solubilidad
Baja permeabilidad

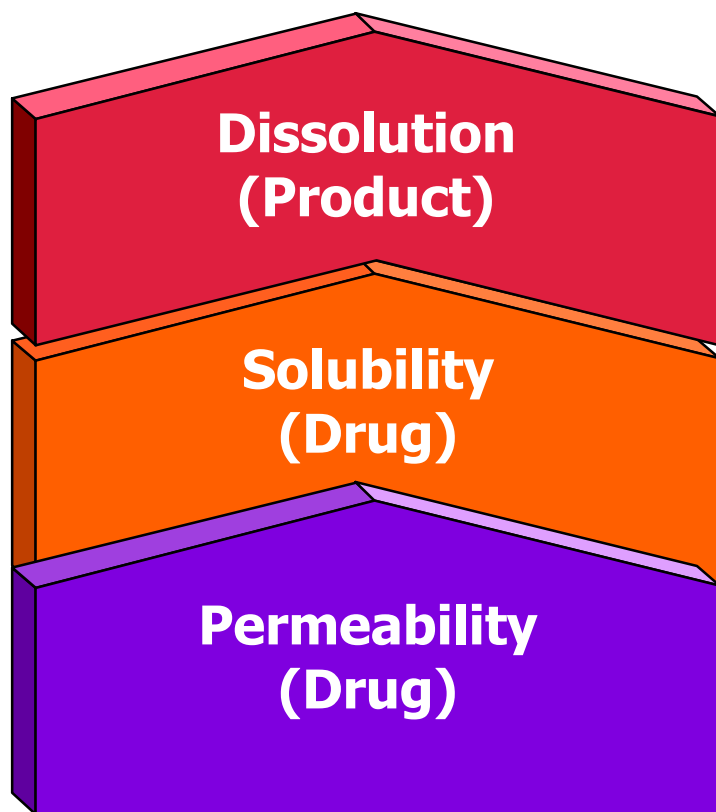
CLASE 4

Baja solubilidad
Baja permeabilidad

SOLUBILIDAD

SCB (BCS)

Límites de Clases SCB: Objetivos

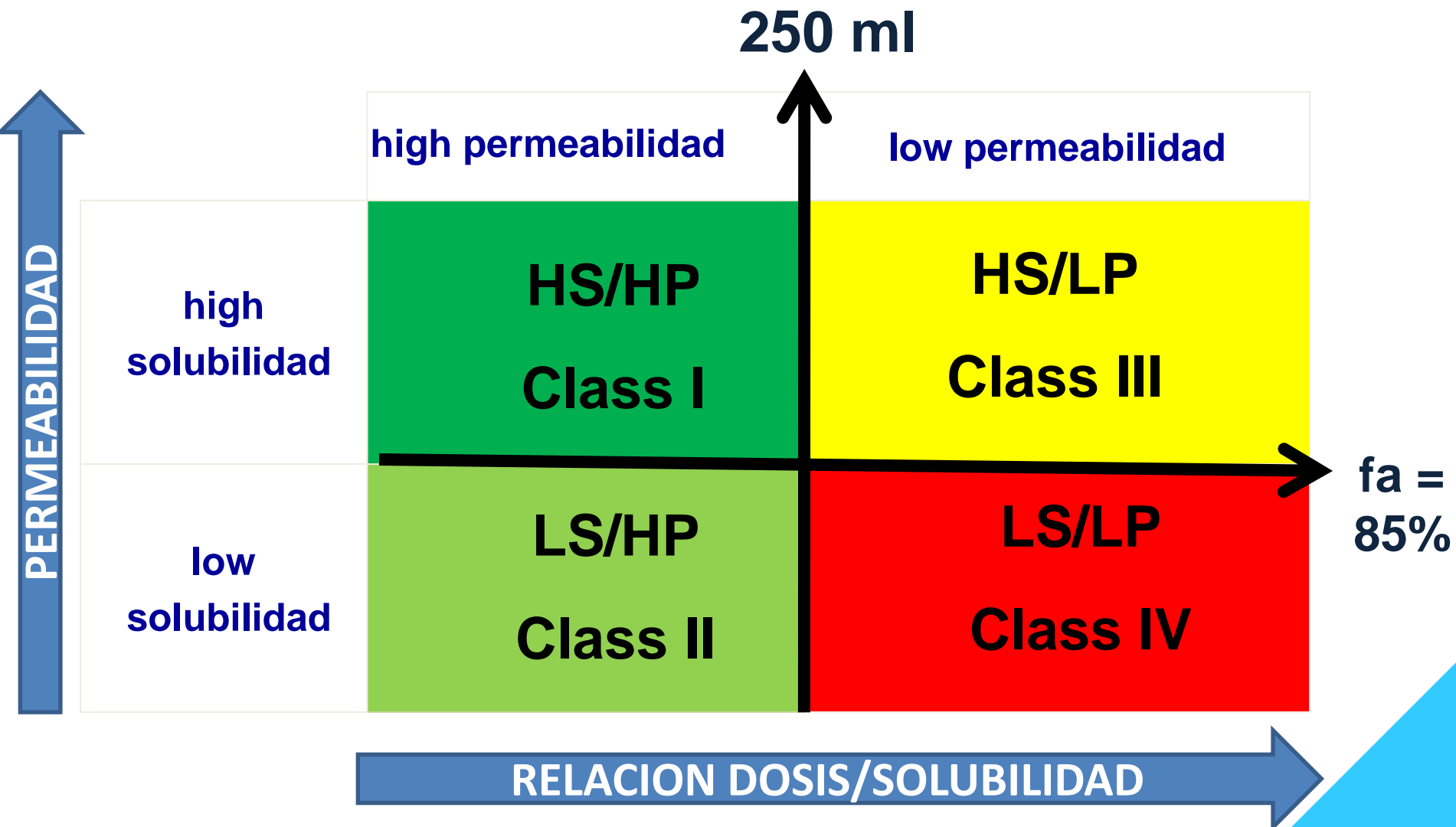


Muy rápida/rápida disolución: asegura que *in vivo* la disolución no es la “etapa limitante” de la velocidad de absorción

Alta solubilidad: asegura que la solubilidad no limita la disolución y, por lo tanto, la absorción

Alta permeabilidad: asegura que el fármaco es completamente absorbido durante el tiempo de tránsito limitado a través del intestino delgado

Bioexenciones basadas en el SCB



FDA: Bioexenciones

***Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies
for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a
Biopharmaceutics Classification System
Guidance for Industry***

**U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)**

**December 2017
Biopharmaceutics**

EMA: Bioexenciones

***INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE
ICH HARMONISED GUIDELINE
BIOPHARMACEUTICS CLASSIFICATION SYSTEM-BASED
BIOWAIVERS
M9***

***Draft version Endorsed on 7 June 2018
Currently under public consultation***

FDA

EMA

ALTA SOLUBILIDAD

Mayor fuerza de dosis soluble en
 ≤ 250 ml
1 – 6,8 37 °C
(pH = pKa; pKa+1; pKa-1; 6,8)

Mayor dosis terapéutica simple
 ≤ 250 ml
1,2– 6,8 37 °C
(pH 1,2; 4,5 y 6,8, pKa)

DISOLUCION

Aparato: USP I (100 rpm) o USP II (50 rpm o 75 rpm)
V \leq 500 (900) ml
0,1 N HCl; FGS USP (sin enzimas); pH = 4,5 y 6,8 o FIS (sin enzimas)
37 °C
Rápida \geq 85% 30 min
Muy rápida = \geq 85% 15 min

Aparato: USP I (100 rpm) o USP II (50 rpm)
V \leq 900 ml
pH = 1,2; 4,5 y 6,8
37 °C
Rápida \geq 85% 30 min
Muy rápida = \geq 85% 15 min

FDA

EMA

ALTA PERMEABILIDAD

BA o fa \geq 85% (0,85)

Métodos directos (PK)

Balance de masa o BA

BA \geq 85%

fu (inalterada) \geq 85%

*fu (inalterada + metabolitos) \geq 85% - test
estabilidad TGI)*

Balance de masa o BA

BA \geq 85%

fu (inalterada) \geq 85%

*fu (inalterada + metabolitos –fase 1 oxidativos;
fase 2 conjugativos) \geq 85%*

*F heces (metabolitos oxidativos o conjugativos)
 \geq 85%*

test estabilidad TGI)

Métodos indirectos

fa

In vivo perfusion en animales

In situ (animal)

In vitro (tejido o células epiteliales)

fa

In vitro Caco 2 –test de estabilidad TGI)

FDA

EMA

EXIPIENTES

CLASE 1

No contiene excipientes que afectan la velocidad y extensión de la absorción en la función intentada

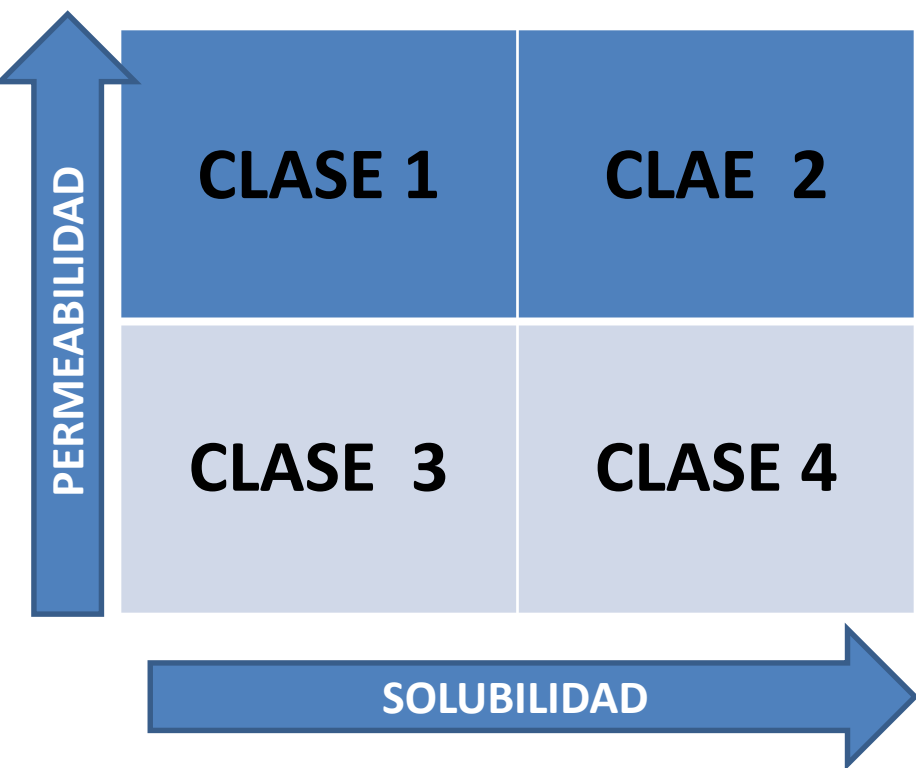
No afectan la absorción: se admite diferencias cuali y cuantitativas
Afectan la absorción: cualitativamente igual y cuantitativamente similar ($\pm 10\%$)

CLASE 3

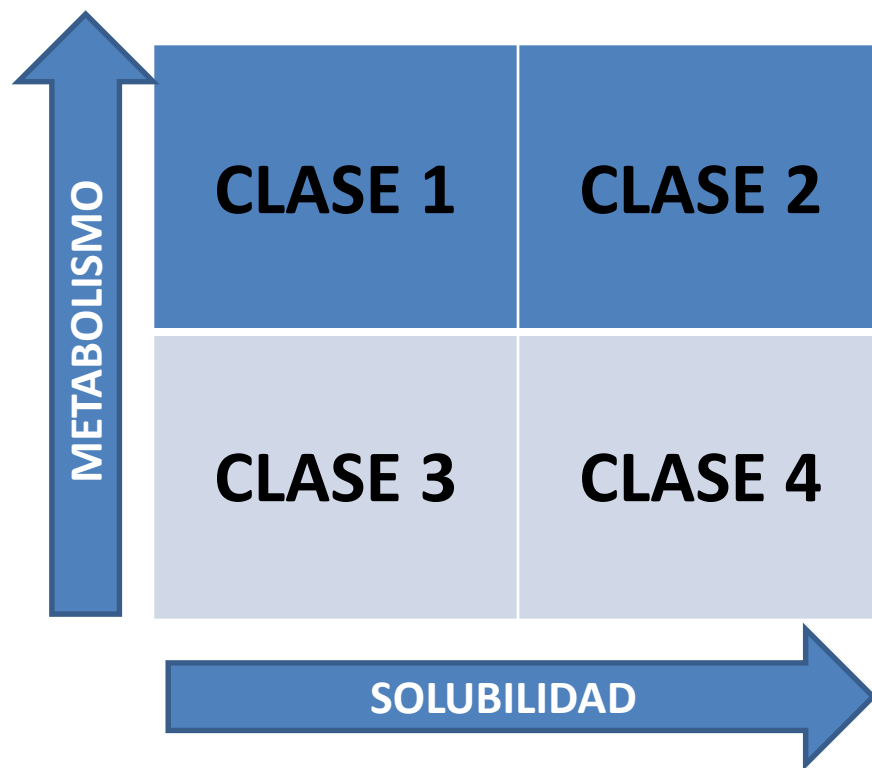
Cualitativamente iguales
Cuantitativamente similares (diferencias aceptables dependen del excipiente)

Cualitativamente iguales
Cuantitativamente similares (diferencias aceptables dependen del excipiente)

SCB



SCDDB



SCDDB (BDDCS)

		High Solubility	Low Solubility	High Solubility	Low Solubility
Metabolism	Extensive	<p><u>Class 1</u></p> <p>High Solubility Extensive Metabolism</p>	<p><u>Class 2</u></p> <p>Low Solubility Extensive Metabolism</p>	<p><u>Class 1</u></p> <p>Metabolism</p>	<p><u>Class 2</u></p> <p>Metabolism</p>
	Poor	<p><u>Class 3</u></p> <p>High Solubility Poor Metabolism</p>	<p><u>Class 4</u></p> <p>Low Solubility Poor Metabolism</p>	<p><u>Class 3</u></p> <p>Renal and/or Biliary Elimination of Unchanged Drug</p>	<p><u>Class 4</u></p> <p>Renal and/or Biliary Elimination of Unchanged Drug</p>
				High	Low
				Permeability	Permeability

SCDDB (BDDCS)

Solubility

High

Low

Permeability/Extent of Metabolism

High

Class 1 (37%)

Transporter effects minimal in gut and liver and clinically insignificant

Class 2 (31%)

Efflux transporter effects predominate in gut, but both uptake and efflux transporters can affect liver

Fraction of dose metabolized > 70%

Low

Class 3 (26%)

Absorptive transporter effects predominate (but can be modulated by efflux transporters)

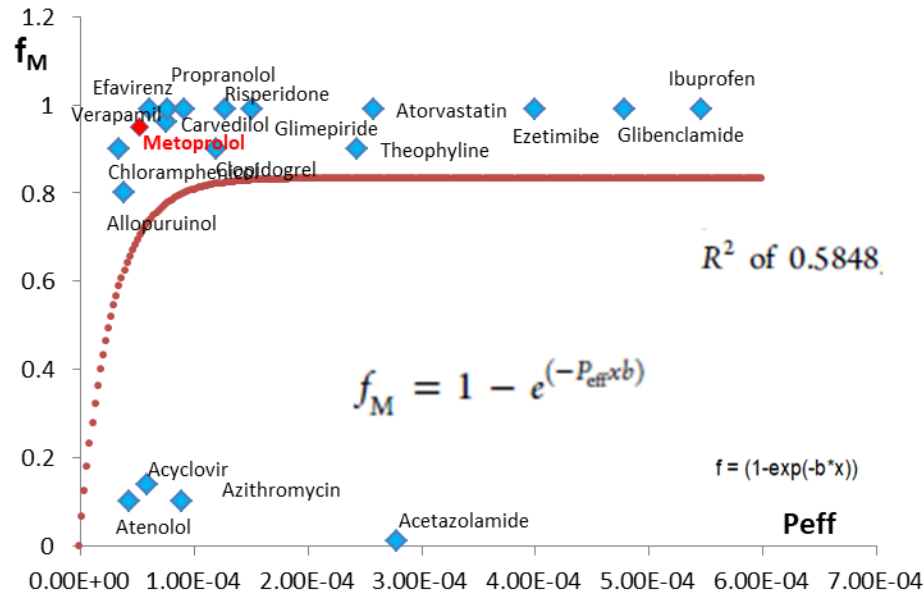
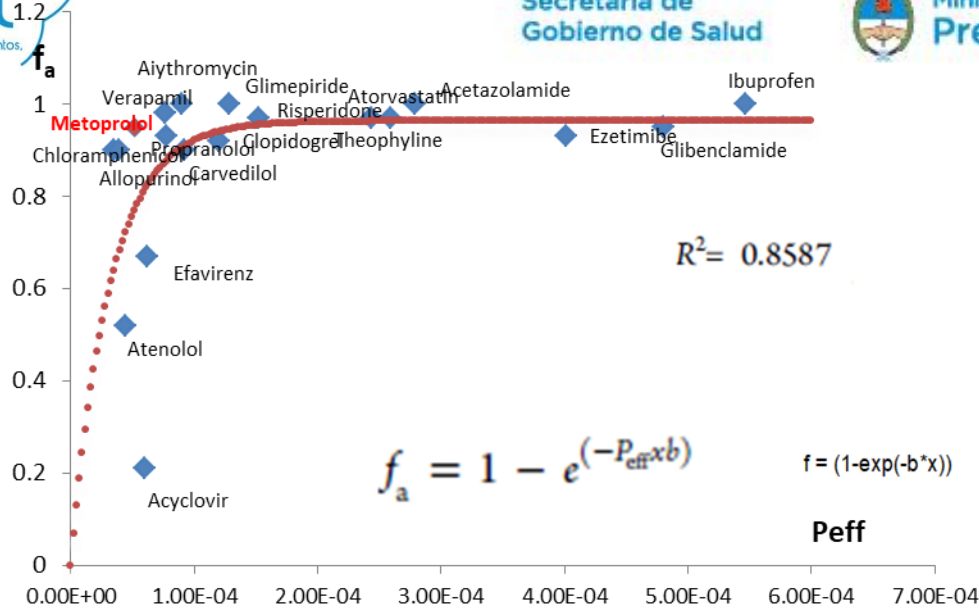
Class 4 (6%)

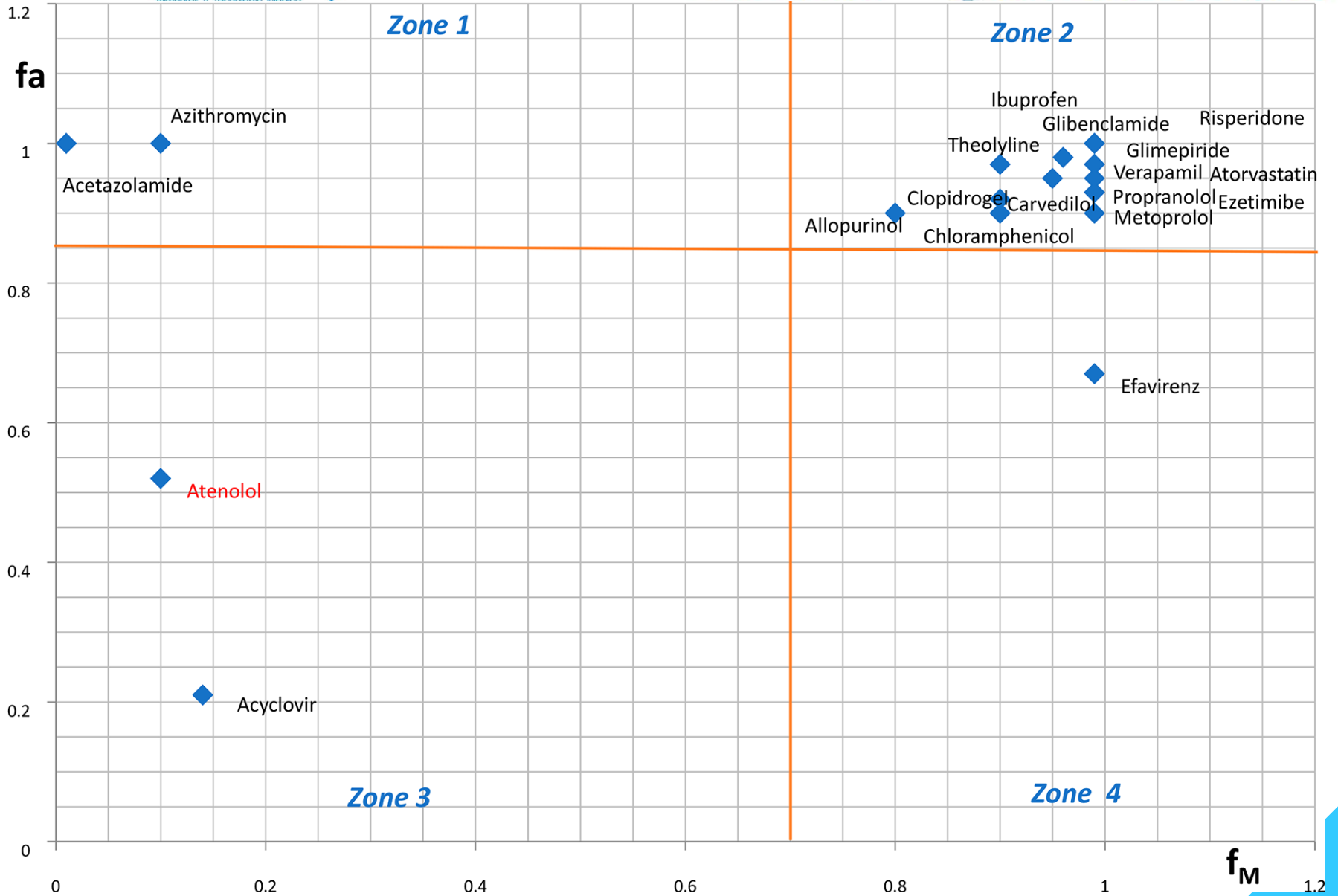
Absorptive and efflux transporter effects could be important

Fraction of dose metabolized < 30%

Physicochemical and Pharmacokinetics Parameters of the Tested Compounds

drug	f_a reported values	f_a estimated by applying eq 4	f_M reported values	$P_{eff} \pm DS$ (cm/s) experimental values obtained herein	Log $P_{o/w}$ reported values	Log $D_{7.4}$ reported values	pK_a reported values
ACZ	1.00	0.99	0.01	$(2.79 \pm 0.15) \times 10^{-4}$	-0.26	-0.85	7.2
acyclovir	0.21	0.91	0.14	$(6.00 \pm 0.04) \times 10^{-5}$	-1.8	-1.8	2.23
allopurinol	0.9	0.80	0.80	$(3.95 \pm 0.46) \times 10^{-5}$	-0.55	0.1	10.2
atenolol	0.52	0.83	0.10	$(4.40 \pm 1.40) \times 10^{-5}$	0.16	-1.72	9.54
atorvastatin	0.97	0.99	0.99	$(2.59 \pm 0.05) \times 10^{-4}$	6.36	1.61	4.5
AZM	1.00	0.97	0.10	$(9.04 \pm 4.78) \times 10^{-5}$	3.97	0.50	7.34
carvedilol	0.9	0.98	0.99	$(1.69 \pm 1.70) \times 10^{-4}$	4.14	2.40	7.8
chloramphenicol	0.9	0.71	0.90	$(3.48 \pm 1.40) \times 10^{-5}$	1.14	1.08	5.5
clopidrogel	0.92	0.99	0.90	$(1.20 \pm 0.34) \times 10^{-4}$	2.50	3.4	4.6
EFA	0.67	0.81	0.99	$(2.7 \pm 0.70) \times 10^{-5}$	4.7	4.7	
ezetimibe	0.93	0.99	0.99	$(4.01 \pm 1.22) \times 10^{-4}$	4.52	4.51	9.75
glibenclamide	0.95	0.99	0.99	$(4.80 \pm 1.10) \times 10^{-4}$	4.1	2.7	5.9
glimepiride	1.00	0.99	0.99	$(1.28 \pm 0.51) \times 10^{-4}$	3.97	2.8	6.8
ibuprophen	1.00	0.99	0.99	$(5.47 \pm 1.27) \times 10^{-4}$	4.13	1.07	4.34
metoprolol	0.95	0.88	0.95	$(5.16 \pm 0.80) \times 10^{-5}$	1.88	-0.16	9.51
propranolol	0.93	0.96	0.99	$(7.70 \pm 2.90) \times 10^{-5}$	3.12	1.26	9.51
risperidone	0.97	0.99	0.99	$(1.52 \pm 0.41) \times 10^{-4}$	3.11	2.29	8.24, 3.11
theophylline	0.97	0.99	0.90	$(2.44 \pm 1.68) \times 10^{-4}$	-0.02	-0.04	8.62
verapamil	0.98	0.99	0.96	$(7.64 \pm 5.30) \times 10^{-5}$	3.79	2.29	8.81





Physicochemical and Pharmacokinetics Parameters of the Tested Compounds

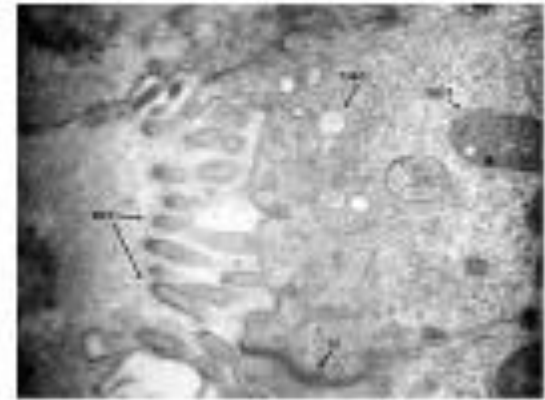
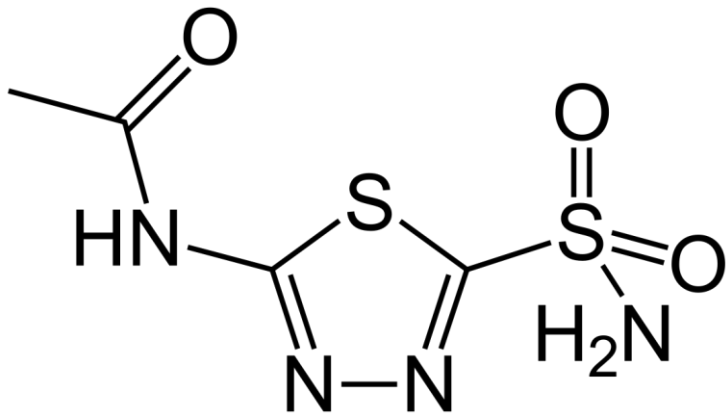
drug	f_a reported values	f_a estimated by applying eq 4	f_M reported values	$P_{eff} \pm DS$ (cm/s) experimental values obtained herein	Log $P_{o/w}$ reported values	Log $D_{7.4}$ reported values	pK_a reported values
ACZ	1.00	0.99	0.01	$(2.79 \pm 0.15) \times 10^{-4}$	-0.26	-0.85	7.2
acyclovir	0.21	0.91	0.14	$(6.00 \pm 0.04) \times 10^{-5}$	-1.8	-1.8	2.23
allopurinol	0.9	0.80	0.80	$(3.95 \pm 0.46) \times 10^{-5}$	-0.55	0.1	10.2
atenolol	0.52	0.83	0.10	$(4.40 \pm 1.40) \times 10^{-5}$	0.16	-1.72	9.54
atorvastatin	0.97	0.99	0.99	$(2.59 \pm 0.05) \times 10^{-4}$	6.36	1.61	4.5
AZM	1.00	0.97	0.10	$(9.04 \pm 4.78) \times 10^{-5}$	3.97	0.50	7.34
carvedilol	0.9	0.98	0.99	$(1.69 \pm 1.70) \times 10^{-4}$	4.14	2.40	7.8
chloramphenicol	0.9	0.71	0.90	$(3.48 \pm 1.40) \times 10^{-5}$	1.14	1.08	5.5
clopidrogel	0.92	0.99	0.90	$(1.20 \pm 0.34) \times 10^{-4}$	2.50	3.4	4.6
EFA	0.67	0.81	0.99	$(2.7 \pm 0.70) \times 10^{-5}$	4.7	4.7	
ezetimibe	0.93	0.99	0.99	$(4.01 \pm 1.22) \times 10^{-4}$	4.52	4.51	9.75
glibenclamide	0.95	0.99	0.99	$(4.80 \pm 1.10) \times 10^{-4}$	4.1	2.7	5.9
glimepiride	1.00	0.99	0.99	$(1.28 \pm 0.51) \times 10^{-4}$	3.97	2.8	6.8
ibuprophen	1.00	0.99	0.99	$(5.47 \pm 1.27) \times 10^{-4}$	4.13	1.07	4.34
metoprolol	0.95	0.88	0.95	$(5.16 \pm 0.80) \times 10^{-5}$	1.88	-0.16	9.51
propranolol	0.93	0.96	0.99	$(7.70 \pm 2.90) \times 10^{-5}$	3.12	1.26	9.51
risperidone	0.97	0.99	0.99	$(1.52 \pm 0.41) \times 10^{-4}$	3.11	2.29	8.24, 3.11
theophylline	0.97	0.99	0.90	$(2.44 \pm 1.68) \times 10^{-4}$	-0.02	-0.04	8.62
verapamil	0.98	0.99	0.96	$(7.64 \pm 5.30) \times 10^{-5}$	3.79	2.29	8.81

IFA	SCB	SCDDB
Acetazolamina	2	4
Azitromicina	2	4
Efavirenz	4	2

Fraction of Dose Absorbed (f_a), Fraction of Metabolized (f_M), and Logarithm of Distribution Partition *n*-Octanol/Buffer pH 7.4 Coefficients ($\log D_{7.4}$) of the Studied Compound Set

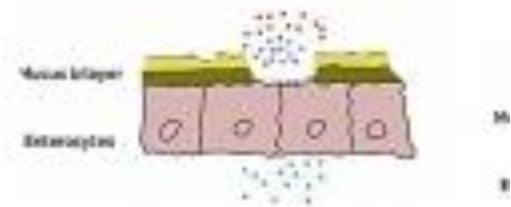
Drug	f_a	f_M	lipophilicity ($\log D_{7.4}$)
ACZ	↑	↓	↓
acyclovir	↓	↓	↓
allopurinol	↑	↑	↑
atenolol	↓	↓	↓
atorvastatin	↑	↑	↑
AZM	↑	↓	↑
carvedilol	↑	↑	↑
chloramphenicol	↑	↑	↑
clopidrogel	↑	↑	↑
EFA	↓	↑	↑
ezetimibe	↑	↑	↑
glibenclamide	↑	↑	↑
glimepiride	↑	↑	↑
ibuprofen	↑	↑	↑
metoprolol	↑	↑	↑
propranolol	↑	↑	↑
risperidone	↑	↑	↑
theophiline	↑	↑	↑
verapamil	↑	↑	↑

ACETAZOLAMIDA

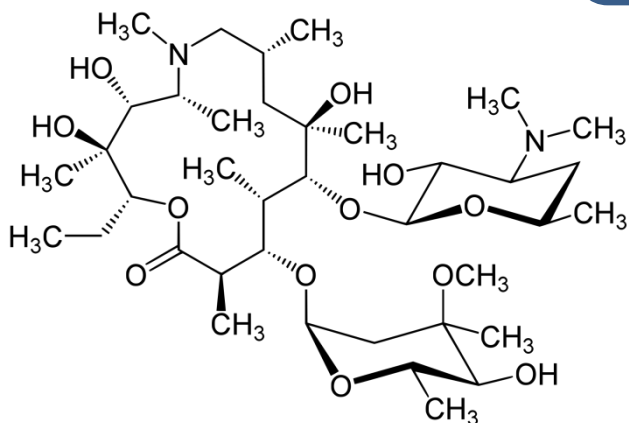


ACETAZOLAMIDE

Damaged epithelium



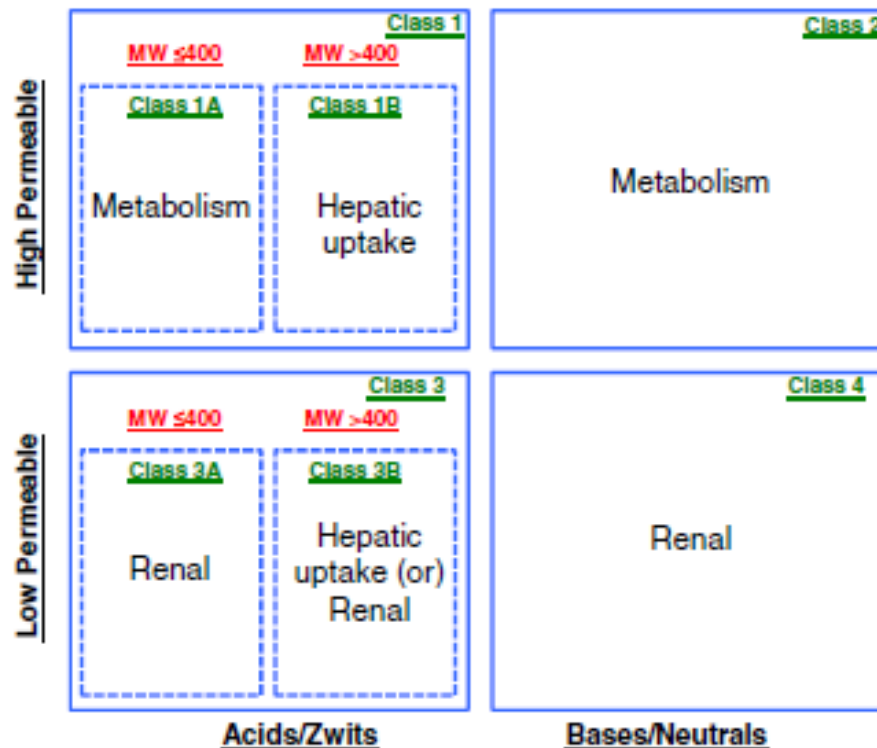
AZITROMICINA



Lipinski's or Pfizer's rule of five

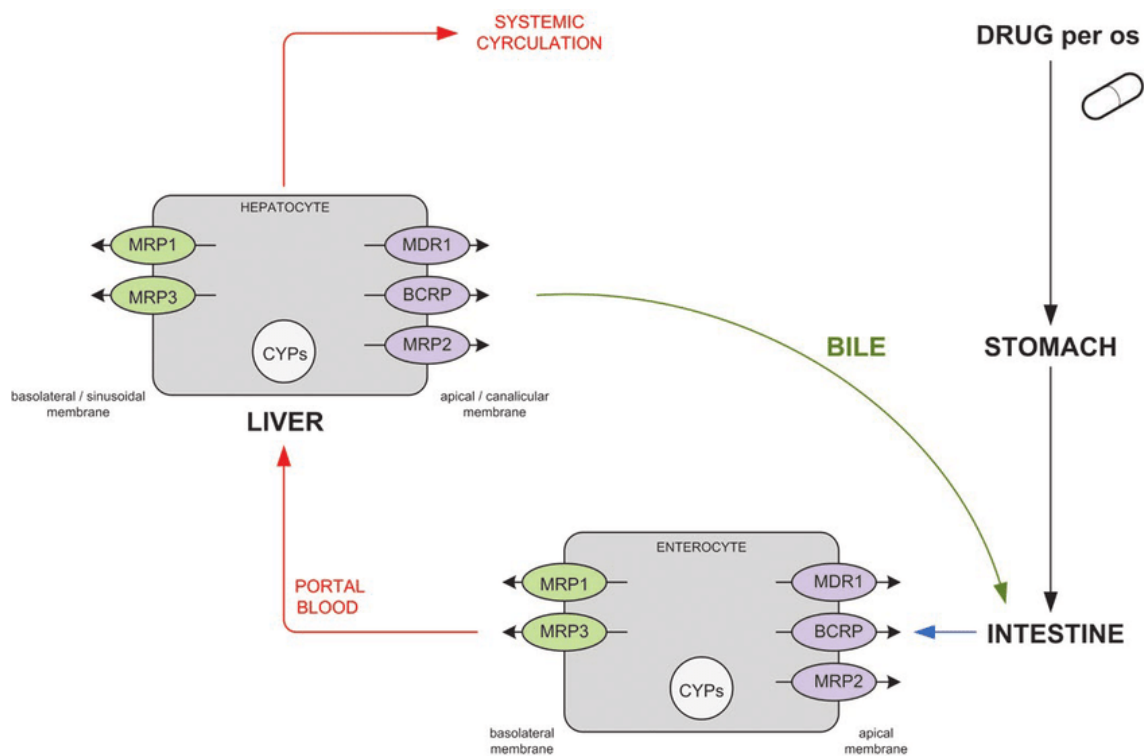
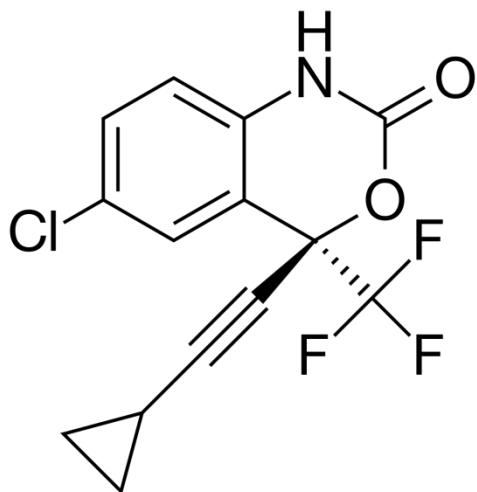
Poor permeation/ Poor absorption happens when

- There are more than **5** H-bond donors.
- The molecular weight is over **500** Daltons.
(For a linear molecule)
- The LogP is over **5**
(or MLOGP is over 4.15)
- There are more than **10** H-bond acceptors.



The framework of extended clearance classification system (ECCS) for identifying the predominant mechanism that determines systemic clearance of drugs.

EFAVIRENZ



- ***En base al SCDDDB se recomienda considerar una extensión de metabolismo mayor al 90% como un subrogante a la extensión de absorción para AFI de Clase 1 según SCB.***
- ***Se pueden producir discrepancias entre el SCB y el SCDDDB en relación a la clasificación de permeabilidad por efecto de otros mecanismos involucrados con mayor relevancia clínica que la difusión pasiva del AFI.***

Muchas gracias!

Dra Gladys Granero
Departamento de Ciencias
Farmacéuticas, Facultad de
Ciencias Químicas, UNITEF-
UNC

E-mail: glagranero@unc.edu.ar