

КЛАССИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ПО ИХ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ СВОЙСТВАМ — БКС И BDDCS

Г. В. Раменская, И. Е. Шохин, Ю. И. Кулинич

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова

Поступила в редакцию 17.06.11 г.

Аннотация. В статье Г. В. Раменской, И. Е. Шохина и Ю. И. Кулинич описаны основные виды биофармацевтической классификации лекарственных веществ: биофармацевтическая классификационная система (БКС) и биофармацевтическая классификация лекарственных веществ по их растворимости и метаболизму (BDDCS). Рассмотрены методы оценки биофармацевтических свойств (растворимости и проницаемости) лекарственных веществ. Показана применимость данных систем при оценке взаимозаменяемости воспроизведенных лекарственных средств *in vitro* (процедура «био-вейвер»).

Ключевые слова: биофармацевтическая классификационная система (БКС), биофармацевтическая классификация ЛВ по их растворимости и метаболизму (BDDCS), растворимость, проницаемость, метаболизм, био-вейвер.

Abstract. The paper of Ramenskaya G. V., Shohin I. E., and Kulinich J. I. is devoted to biopharmaceutics classifications of drug substances: biopharmaceutics classification system (BCS) and biopharmaceutics drug disposition classification system (BDDCS). Methods used for drug biopharmaceutical properties (solubility and permeability) evaluation are described. The suitability for usage of these systems for generic drug products interchangeability evaluation (biowaiver procedure) is shown.

Keywords: biopharmaceutics classification system (BCS), biopharmaceutics drug disposition classification system (BDDCS), solubility, permeability, metabolism, biowaiver.

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, абсорбция лекарственного средства (ЛС) происходит через эпителиальную стенку кишечника, который является основным барьером на пути поступления лекарственного вещества (ЛВ) в системный кровоток, поэтому определение и понимание процессов растворимости и проницаемости ЛВ имеют большое значение в определении биодоступности ЛС.

После введения в регуляторную практику биофармацевтической классификационной системы (1995 год) быстрыми темпами начинает развиваться новое направление в области контроля качества ЛС, которое получило название «био-вейвер» [1]. В основе данной процедуры лежит классификация ЛВ по водной растворимости и кишечной проницаемости [2—5]. Под понятием «био-вейвер» имеют в виду отказ от исследований биологической эквивалентности в пользу испытаний эквивалентности *in vitro*, но только в том случае, если изучаемые ЛС отвечают установочным требованиям нормативных документов, официально принятых в качестве руководства по проведению испытаний «био-вейвер». Для возможности использования

данной процедуры в качестве альтернативы фармакокинетическим исследованиям кроме изучения биофармацевтических свойств необходимо провести сравнительную кинетику растворения, определить скорость высвобождения ЛВ, а также рассмотреть качественный и количественный состав вспомогательных веществ [4].

Поскольку «био-вейвер» можно использовать только для ЛС, ЛВ которых относят к I, II и III классу БКС [1,2,4], то правильная характеристика растворимости и проницаемости, а также определение и достоверное подтверждение к классу, играет ключевую роль в комплексной оценке эквивалентности *in vitro*. В настоящее время большинство ЛВ из Перечня ЖНВЛС [6] возможно классифицировать в соответствии с их биофармацевтическими свойствами, но при этом для ряда веществ класс пока еще точно не установлен [5].

РАСТВОРИМОСТЬ И ПРОНИЦАЕМОСТЬ ЛВ

Растворимость ЛВ определяют методом встряхивания в термостатируемой колбе при постоянной температуре или другим подходящим способом [3, 4]. Используемый метод должен имитировать растворение ЛВ в физиологических условиях организ-

ма, использовать ультразвуковые бани не рекомендуется. Испытание проводят в течение 24 часов при температуре 37 °С согласно валидируемым методикам, которые предусматривают построение калибровочной кривой. Растворение продолжают до полного насыщения раствора. Определение концентрации ЛВ исследуемых образцов проводят спектрофотометрическим или хроматографическим методом.

Так, имея значения растворимости, можно определить отношение дозы к растворимости ($\text{Dose/Solubility Ratio} = D/S$) и оценить «высокая» или «низкая» растворимость у изучаемого ЛВ. В соответствии с требованиями ВОЗ, FDA и Методических Рекомендаций Росздравнадзора «высокой» растворимостью характеризуются ЛВ, которые в максимальной терапевтической дозе, зарегистрированной к медицинскому применению, растворяются в 250 мл (что соответствует 1 стакану воды, которым следует запивать исследуемые препараты согласно типовым протоколам исследований биоэквивалентности) или меньшем объеме водного раствора [2—5].

Под «проницаемостью» понимают степень проникновения ЛВ через стенку желудочно-кишечного тракта. Наиболее достоверную информацию получают при проведении фармакокинетических испытаний и определении абсолютной биодоступности, а также методом кишечной перфузии на людях. Кроме этого, дополнительную информацию получают методом кишечной перфузии на животных (крысах, собаках) и на культуре эпителиальных клеток (Caco-2, MDCK и др.) [7].

На основании имеющихся данных проводят оценку проницаемости для исследуемого ЛВ. Ве-

щество обладает высокой проницаемостью, если абсолютная биодоступность превышает 85% [2, 4].

Определение проницаемости у ЛВ с помощью *in vitro* и *in situ* моделей проводят путем относительного сравнения с общепризнанными эталонами, которые характеризуются «высокой» проницаемостью: метопрололом и пропранололом [1, 8].

Растворимость и проницаемость ЛВ определяют только в том случае, если отсутствуют достоверные литературные данные.

Кишечная проницаемость, определенная на животных и на культурах эпителиальных клеток, является недостаточно надежной и достоверной, несмотря на простоту и доступность использования данных методом по сравнению с исследованиями на людях [9].

В 2005 году была предложена биофармацевтическая классификация ЛВ по их растворимости и метаболизму (BDDCS), теоретической основой которой являлось положение о том, что основное предназначение метаболизма — это усиление элиминации ЛВ из организма. Был введен дополнительный критерий классификации проницаемости ЛВ — степень интенсивности их метаболизма. В соответствии с данной системой, ЛВ с интенсивным метаболизмом (более 70%) относятся к веществам с «высокой» проницаемостью, а ЛВ степень метаболизма которых менее 70%, т.е. они элиминируются печенью и почками в частично неизменном состоянии, классифицируются как вещества с «низкой» растворимостью [10].

Таким образом, ЛВ согласно БКС и BDDCS можно классифицировать на 4 класса, учитывая растворимость, проницаемость и степень интенсивности метаболизма (табл. 1).

Таблица 1

Классификация ЛВ согласно БКС и BDDCS

ЛВ	Растворимость	Проницаемость	Класс БКС	Метаболизм	Класс BDDCS
Парацетамол	высокая	высокая	I	интенсивный	I
Амлодипин	высокая	высокая	I	интенсивный	I
Ибупрофен	низкая	высокая	II	интенсивный	II
Верапамил	низкая	высокая	II	интенсивный	II
Циметидин	высокая	низкая	III	слабый	III
Атенолол	высокая	низкая	III	слабый	III
Фуросемид	низкая	низкая	IV	слабый	IV
Гидрохлортиазид	низкая	низкая	IV	слабый	IV

БКС, BDDCS И БИОВЕЙВЕР

Основная область практического применения биофармацевтической классификации ЛВ — это процедура «биовейвер». В настоящее время за рубежом наблюдается тенденция развития оценки эквивалентности *in vitro* как альтернативы дорогостоящим и трудоемким испытаниям биоэквивалентности ЛС *in vivo*. Возможность отказа от исследований биоэквивалентности и биодоступности описана и обоснована в ряде нормативных документов ВОЗ, FDA, а также Методических Рекомендаций Росздравнадзора [1—4]. Международной Фармацевтической Федерацией представлен проект по составлению «монографий по биовейверу», которые не носят регуляторного характера, хотя широко распространены в использовании зарубежными фармацевтическими компаниями. В них представлены основные характеристики для ЛС и их ЛВ: растворимость, проницаемость, вспомогательные вещества, параметры фармакокинетики и фармакодинамики, оптимальные условия по проведению изучения сравнительной кинетики растворения, а также общие рекомендации по процедуре «биовейвер». Данные, опубликованные в «монографиях по биовейверу», считаются наиболее достоверными [1, 4].

В Российской Федерации (РФ) направление «биовейвер» только начинает развиваться. Экспериментальным путем установлено, что для воспроизведенных ЛС амлодипина, зарегистрированных в РФ, возможно использовать процедуру «биовейвер» [11]. В настоящее время коллективом кафедры фармацевтической химии с курсом токсикологической химии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова проводятся исследования и для других ЛС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изучение биофармацевтических свойств ЛВ позволяет использовать полученные сведения в оценке эквивалентности *in vitro* ЛС. Такие исследования являются актуальными, а также имеют большое значение в общей концепции развития молекулярной медицины, фармацевтической химии и технологии изготовления ЛС. Дальнейшее изучение биофармацевтических критериев качества ЛС является неотъемлемой частью научно-экспериментальных работ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Процедура «биовейвер»: современные подходы и общие рекомендации для оценки эквивалентности *in vitro* лекарственных средств немедленного высвобождения / Г. В. Раменская [и др.] // *Рецепт.* — 2010. — №5. — С. 33—39.
2. Proposal to waive *in vivo* bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release solid oral dosage forms. Technical Report Series, No 937, 40th Report, Annex 8 of WHO Expert Committee on Specifications for Preparations. — WHO, 2006. — 478 p.
3. Guidance for Industry: Waiver of *in vivo* Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification. — FDA, 2000. — 16 p.
4. Методические рекомендации Росздравнадзора для разработчиков и производителей лекарственных средств по оценке эквивалентности *in vitro* генерических лекарственных средств согласно процедуре «биовейвер». Утверждены Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. — М.: Ремедиум, 2010. — 24 с.
5. *Lindenberg M.* Classification of orally administrated drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system / M. Lindenberg, S. Kopp, J. Dressman // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* — 2004. — Vol. 58. — P. 265—278.
6. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (ЖНВЛС). Утвержден Распоряжением Правительства РФ №2135-р от 30.12.2009 г.
7. *Dressman J.* Oral Drug Absorption: prediction and assessment / J. Dressman, H. Lennernäs. — New York: CRC Press, 2000. — 352 p.
8. Molecular properties of WHO essential drugs and provisional biopharmaceutical classification / N.A. Kasim [et al.] // *Mol. Pharm.* — 2004. — Vol. 1. — P. 85—96.
9. *Hilfinger J.* Permeability Classification. *In vitro* and *in situ* methodology. URL: <http://www.aapspharmaceutica.com/meetings/files/90/13Hilfinger.pdf> (10 дек 2010 г).
10. *Wu C.-Y.* Predicting Drug Disposition via Application of BCS: Transport/ Absorption / Elimination Interplay and Development of a Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System / C.-Y. Wu, L. Benet // *Pharm. Res.* — 2005. — Vol. 1. — P. 11—23.
11. *Shohin I. E.* *In vitro* dissolution kinetics of amlodipine tablets marketed in Russia under biowaiver conditions / I. E. Shohin, G. V. Ramenskaya, G. F. Vasilenko, E. A. Malashenko // *Diss. Tech.* — 2010. — Vol. 3. — P. 20—22.

Раменская Галина Владиславовна — проф., д.ф.н., директор НИИ Фармазии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, зав. кафедрой фармацевтической химии с курсом токсикологической химии; e-mail: ramenskaia@mail.ru

Ramenskaya Galina V. — PhD, Director of Institute of Pharmacy, head of chair of pharmaceutical and toxicological chemistry, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University; e-mail: ramenskaia@mail.ru

Шохин Игорь Евгеньевич — к.ф.н., ст. преп. кафедры фармацевтической химии с курсом токсикологической химии фармацевтического факультета; тел.: (495) 690-1757, e-mail: sovdep2007@yandex.ru

Кулинич Юлия Игоревна — аспирант кафедры фармацевтической химии с курсом токсикологической химии фармацевтического факультета; тел.: (495) 690-1757, e-mail: kulinich_yuliya@mail.ru

Shohin Igor E. — PhD, senior lecturer of chair of pharmaceutical and toxicological chemistry, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; tel.: (495) 690-1757, e-mail: sovdep2007@yandex.ru

Kulinich Julia I. — PhD student of chair of pharmaceutical and toxicological chemistry, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; tel.: (495) 690-1757, e-mail: kulinich_yuliya@mail.ru