

Г.В. Раменская,
д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармацевтической
химии с курсом токсикологической химии
фармацевтического факультета Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

И.Е. Шохин,
к.ф.н., ассистент кафедры фармацевтической химии
с курсом токсикологической химии фармацевтического
факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Ю.И. Кулинич,
аспирант кафедры фармацевтической химии
с курсом токсикологической химии Первого МГМУ им.
И.М. Сеченова

G.V. Ramenskaya,
Doctor of pharmacy, prof., head of the chair
of pharmaceutical chemistry with a course of toxicological
chemistry of the First MSMU named
after I.M. Sechenov

I.E. Shokhin,
PhD, assistant of the chair of pharmaceutical chemistry
with a course of toxicological chemistry of the First MSMU
named after I.M. Sechenov

Yu.I. Kulinich,
post-graduate student of the chair of pharmaceutical
chemistry with a course of toxicological chemistry
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Обзор

THE BIOPHARMACEUTICAL CLASSIFICATION OF MEDICINAL SUBSTANCES

Review

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Галина Владиславовна Раменская, заведующая кафедрой фармацевтической химии с курсом токсикологической химии

Адрес: 119019, г. Москва, Никитский бульвар, д. 13, здание фармацевтического факультета, 3 этаж, кабинеты 35-45 (фармацевтическая химия, экология) 5 этаж, кабинеты 70-73, 77-88 (токсикологическая химия)

Телефон: 8 (495) 991-13-92

E-mail: pharma@bk.ru

Аннотация. Цель исследования — описать 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 «биовейвер»).

Annotation. The goal of this investigation is to describe the main types of medicines (biopharmaceutical classification system (BCS) and biopharmaceutic classification of drugs according to their solubility and metabolism (BDDCS). The methods of evaluation of biopharmaceutical properties (solubility and permeability) of medical substances are under consideration. The applicability of these systems in the evaluation interchange is viewed in relation to generic substances *in vitro* (procedure «bioveyver»).

Ключевые слова. Биофармацевтическая классификационная система, растворимость, проницаемость, метаболизм, биовейвер.

Key words. Biopharmaceutical classification system, solubility, permeability, metabolism, bioveyver.

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. В связи с этим определение и понимание процессов растворимости и проницаемости ЛВ имеет большое значение в определении биодоступности ЛС.

После введения в регуляторную практику биофармацевтической классификационной системы (1995 г.) быстрыми темпами начинает развиваться новое направление в области контроля качества ЛС, получившее название «биовейвер» [1]. В основе данной процедуры лежит классификация ЛВ по водной растворимости и кишечной проницаемости [2–5]. Под понятием «биовейвер» 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 биовейвера. Для возможности использования данной процедуры в качестве альтернативы фармакокинетическим исследованиям кроме изучения биофармацевтических свойств необходимо произвести сравнительную кинетику растворения, определить скорость высвобождения ЛВ, а также рассмотреть качественный и количественный состав вспомогательных веществ [4].

Поскольку биовейвер 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 играют ключевую роль в комплексной оценке эквивалентности *in vitro*. В настоящее время большинство ЛВ из Перечня ЖНВЛС [1] возможно классифицировать в соответствии с их биофармацевтическими свойствами, но при этом для ряда веществ класс пока еще точно не установлен [45].

МЕТОДЫ РАСТВОРИМОСТИ И ПРОНИЦАЕМОСТИ 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 организма; использовать ультразвуковые бани не рекомендуется. Испытание проводят в течение 24 ч при температуре 37 °С согласно валидируемым методикам, которые предусматривают построение калибровочной кривой. Растворение продолжают до полного насыщения раствора. Определение концентрации ЛВ исследу-

емых образцов проводят спектрофотометрическим или хроматографическим методом. Так, имея значения растворимости, можно определить отношение дозы к растворимости ($Dose / Solubility\ Ratio = D/S$) 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 биоеквивалентности) 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].

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании имеющихся данных производится оценка проницаемости для исследуемого ЛВ. Вещество 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.

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

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

В 2005 г. предложена биофармацевтическая классификация ЛВ по их растворимости и метоболизму (BDDCS), теоретической основой которой являлось положение о том, что основное предназначение метаболитов — это усиление элиминации ЛВ из организма. Введен дополнительный критерий классификации проницаемости ЛВ — степень интенсивности их метаболитов. В соответствии с данной системой ЛВ с интенсивным метаболитом (более 70%) относятся к веществам с высокой проницаемостью, а ЛВ, степень метаболитов 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 метаболитов (табл. 1).

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 рекомендациях Росздравнадзора [1–4]. Международной фармацевтической федерацией представлен проект по составлению монографий по биовейверу, которые не носят регуляторного характера, хотя широко используются зарубежными фармацевтическими компаниями. В них даны основные характеристики для ЛС и их ЛВ (растворимость, проницаемость, вспомогательные вещества, параметры фармакокинетики и фармакодинамики, оптимальные условия по проведению исследования сравнительной кинетики растворения), а также общие рекомендации по процедуре «биовейвер». Данные, опубликованные в монографиях по биовейверу, считаются наиболее достоверными [1, 4].

В Российской Федерации направление «биовейвер» только начинает развиваться. Экспериментальным путем установлено, что для воспроизведенных ЛС амлодипина, зарегистрированных в нашей стране, 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.

ВЫВОДЫ

Таким образом, изучение биофармацевтических свойств ЛВ позволяет использовать полученные сведения при оценке эквивалентности *in vitro* ЛС. Такие исследования актуальны, 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. Раменская Г.В., Шохин И.Е., Савченко А.Ю. и соавт. Процедура «биовейвер»: современные подходы и общие рекомендации для оценки эквивалентности *in vitro* лекарственных средств в немедленного высвобождения // 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.
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.
4. Методические рекомендации Росздравнадзора для разработчиков и производителей лекарственных средств по оценке эквивалентности *in vitro* генерических лекарственных средств согласно процедуре «биовейвер» / Росздравнадзор, 2010.
5. Lindenberg M., Kopp S., Dressman J. 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.
6. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (ЖНВЛС): Распоряжение Правительства РФ № 2135-р [Утв. от 30.12.2009]
7. Dressman J., Lennernäs H. Oral Drug Absorption: prediction and assessment. New York: CRC Press, 2000.
8. Kasim N.A., Whitehouse M., Ramachandran C. et al. Molecular properties of WHO essential drugs and provisional biopharmaceutical classification. Mol. Pharm. 2004; 1: 85–96.
9. Hilfinger J. Permeability Classification. In vitro and in situ methodology. URL: <http://www.aapspharmaceutica.com/meetings/files/90/13Hilfinger.pdf> (2010, 10 дек.).
10. Wu C.-Y., Benet L. Predicting Drug Disposition via Application of BCS: Transport/ Absorption / Elimination Interplay and Development of a Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System. Pharm. Res. 2005; 1: 11–23.
11. Shohin I.E., Ramenskaya G.V., Vasilenko G.F., Malashenko E.A. In vitro dissolution kinetics of amlodipine tablets marketed in Russia under biowaiver conditions. Diss. Tech. 2010; 3: 20–22.