

УДК 615.015.4

©Головенко, Борисюк

## БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИОННАЯ СИСТЕМА – ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ БИОДОСТУПНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

*Н.Я. Головенко<sup>1,2\*</sup>, И.Ю. Борисюк<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Физико-химический институт им. А.В. Богатского НАН Украины, 65080, Одесса, ул. Люстдорфская дорога, 86; тел.: 8(0482)61-82-20; факс: 8(0482)66-41-07, эл. почта: [golovenko@interchem.com.ua](mailto:golovenko@interchem.com.ua)

<sup>2</sup>Государственный фармакологический центр МЗ Украины, Киев

Биофармацевтическая классификационная система (БКС) основана на тестах растворимости, коррелирующих для ряда лекарственных средств с их биодоступностью в организме человека. Она находит широкое применение в конструировании и разработке инновационных препаратов, новых лекарственных форм (усилителей проницаемости), в клинической фармакологии (взаимодействие лекарство-лекарство, лекарство-пища) и регулируемыми органами ряда стран как научного подхода, позволяющего тестировать вейвер на биодоступность.

Обзор отражает современные представления и теоретические основы прогнозирования биодоступности согласно БКС. Дана характеристика основным показателям системы: число всасывания, число растворимости и отношение дозы к растворимой части препарата. Обсуждаются возможные варианты модификации БКС с целью ее оптимизации.

**Ключевые слова:** биофармацевтическая классификационная система (БКС), биодоступность, генерический препарат.

**ВВЕДЕНИЕ.** Большая часть (84%) лекарственных средств фармацевтического рынка США и Европы представлена твердыми оральными формами. Одним из основных показателей, характеризующих их эффективность, является биодоступность. Он относится к основным и при определении эквивалентности генерических препаратов референтному.

В настоящее время в рамках конструирования, скрининга, отбора и внедрения инновационных препаратов рекомендовано на ранних этапах этого процесса предсказать, а в лучшем случае определить биодоступность кандидата будущего лекарства.

В нашем сообщении рассмотрены теоретические основы определения и прогнозирования биодоступности согласно биофармацевтической классификационной системе (БКС). Кроме того, уделено внимание другим системам, дополненным новыми дескрипторами.

### **1. ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БИОДОСТУПНОСТИ.**

В основе биодоступности лекарств лежит физиологический процесс всасывания (абсорбция), включающий три этапа: 1) перенос вещества через апикальную плазматическую мембрану внутрь клеток; 2) внутриклеточный транспорт веществ с их возможным метаболизмом; 3) перенос поступивших и трансформированных соединений из клетки в кровь или лимфу.

---

\* - адресат для переписки

## МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ БИОДОСТУПНОСТИ ЛЕКАРСТВ

Биодоступность – скорость и степень поступления (всасывания) активного фармацевтического ингредиента (АФИ) из соответствующей лекарственной формы и места введения в системный кровоток, в результате чего он становится доступным в биофазе действия (21 CFR 320.1). Такое определение отражает относительный характер понятия биологической доступности лекарственных средств, а также интегральный (степень всасывания) и кинетический (скорость всасывания) в ее количественной оценке.

На практике биодоступность *in vivo* определяют по формуле:

$$F = AUC_{ev} / AUC_{iv} \quad (1)$$

где  $AUC_{ev}$  и  $AUC_{iv}$  - соответствующие показатели площадей под кривыми при внесосудистом и внутрисосудистом путях введения (размерность - ммоль·ч·л<sup>-1</sup>, ммоль·мин·л<sup>-1</sup>, мкг·ч·л<sup>-1</sup>, мкг·мин·л<sup>-1</sup> и др.).

Математически  $AUC$  представляет собой интеграл  $C(t)$  от нуля до бесконечности во времени:

$$AUC = \int_0^{\infty} C dt \quad (2)$$

Эту величину в фармакокинетике называют также статистическим моментом нулевого порядка. Обозначение от нуля до бесконечности означает, что оценивается полная площадь под кривой. Однако в эксперименте лучше сопоставлять не общие площади под соответствующими кривыми фармакокинетики, а площади, ограниченные кривыми и уровнем минимальной эффективной концентрации препарата [1].

Существуют специальные модельные и немодельные методы расчёта  $AUC$  [2].

В зависимости от поставленной задачи исследования  $F$  (выраженная в процентах) может быть абсолютной или относительной.

Абсолютная биодоступность – это та часть неизменного АФИ, которая достигла системного кровотока. Теоретически эта величина может равняться нулю для АФИ, неспособного всасываться из места введения, или 100 для лекарства, которое полностью поступило в кровоток. Большинство лекарств после внутривенного введения имеют значение  $F = 100\%$ .

Относительная биодоступность – сравнительная биодоступность двух лекарственных форм, содержащих аналогичный АФИ, при одинаковом пути введения (но не внутривенном). В этом случае:

$$F = AUC_{\text{тест}} / AUC_{\text{референт}} \quad (3)$$

Лекарственные формы, у которых кривые зависимости (концентрация – время опыта) совпадают (если 90%-й доверительный интервал для геометрического среднего, вычисленного для индивидуальных отношений логарифмически преобразованных значений  $AUC$  для тест- и референтного препаратов находятся в пределах 0,80-1,25), считаются биоэквивалентными.

Биодоступность – неотъемлемая часть общих фармакокинетических исследований, которые в англоязычной литературе получили название ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Elimination), что соответствует всасыванию, распределению, метаболизму и элиминации.

В фармакокинетических исследованиях очень часто отождествляют всасывание с биодоступностью. В некоторых случаях это правомерно, однако при интерпретации данных необходимо учитывать их некоторые различия (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика процессов всасывания и биодоступности.

Всасывание	Биодоступность
Строго соответствует дозе АФИ	Соответствует дозе АФИ и значению клиренса
В некоторых случаях соответствует терапевтическому эффекту	Строго соответствует терапевтическому эффекту
Зависит от проницаемости соответствующих биомембран (эпителия)	Зависит как от поступления АФИ в кровь, так и элиминации из нее

В основном, биодоступность зависит от интестинального и печеночного клиренса АФИ. В том случае, когда скорость клиренса линейно зависит от концентрации АФИ в крови, всасывание и биодоступность тождественны. Однако если процесс клиренса осуществляется посредством активной секреции или метаболическим путем и он становится насыщенным, то фармакокинетическая зависимость становится не линейной. В этом случае изменение всасывания не сопровождается пропорциональным изменением биодоступности.

В целом, величина  $AUC$  связана и с другими фундаментальными фармакокинетическими параметрами. Во-первых, с  $AUMC$  (площадь под кривой момента) это суммарная площадь под кривой произведения времени на концентрацию АФИ в организме от момента его попадания туда до полного удаления из него. Во-вторых, с  $MRT$  (среднее время удерживания):

$$MRT = AUMC / AUC \quad (4)$$

В-третьих, величина  $AUC$  обратно пропорциональна общему клиренсу ( $Cl$ ). В случае линейного распределения в организме величина  $AUC$  пропорциональна общему количеству (дозе) АФИ, поступившего в организм.

Полезность перечисленной информации для клинической фармакологии может быть проиллюстрирована рисунком 1.

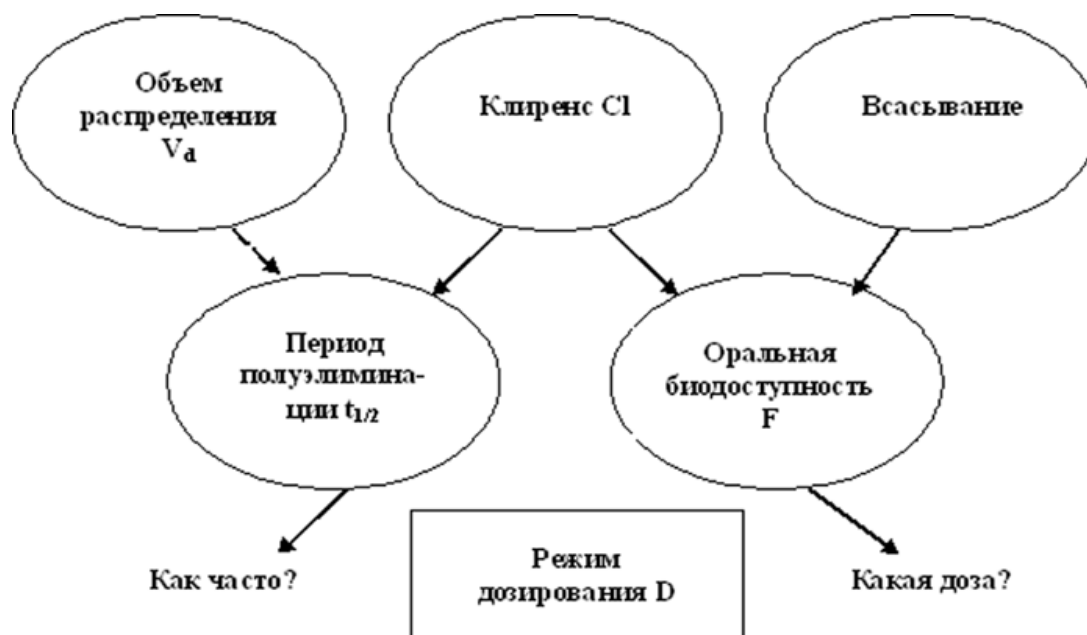


Рисунок 1. Взаимосвязь основных фармакокинетических параметров.

Следуя фармакологическим закономерностям [1], можно заключить, что сила действия (E) АФИ зависит от введенной дозы (D), и в простейшем случае может быть записана как:

$$E = f(D) \quad (5)$$

Однако, исходя из рисунка 1 видно, что режим дозирования (какая доза и интервал между введением) зависит от фармакокинетических параметров. В результате чего в правую часть уравнения 5 должны быть введены некоторые переменные:

$$E = f(D, t, F, V_d, C_l) \quad (6)$$

Символы в правой части выражения (6) говорят о существовании сложных взаимоотношений между фармакодинамическими и фармакокинетическими параметрами при создании моделей действия АФИ. Установить связь между ними – значит получить возможность анализировать и даже регулировать величину эффекта (E), изменяя тот или иной параметр, в частности F.

С биодоступностью в фармакологии и фармации связаны еще две важные проблемы:

1. Основными причинами неудач, с которыми сталкивается исследователь в процессе внедрения в медицинскую практику инновационных препаратов, являются [3]: низкая биодоступность (39%), токсичность (21%), отсутствие надлежащей эффективности (30%), коммерческие причины (9%). Следовательно, на ранних этапах исследования этим параметрам необходимо уделять пристальное внимание.

2. Появление на фармацевтическом рынке так называемых препаратов-генериков перевело понятие биодоступности лекарств из чисто исследовательской плоскости в практическую, находящуюся в компетенции соответствующих регулирующих органов. Генерический препарат (21 CFR 1), используемый в медицинской практике, взаимозаменяем с инновационным, производится, как правило, без лицензии от компании разработчика и реализуется после истечения срока действия патента или других исключительных прав. Такая взаимозаменяемость в большинстве случаев доказывается путем определения их биоэквивалентности (уравнение 3).

Следовательно, исследования биодоступности инновационных и генерических препаратов является своего рода “фильтром” для поступления некачественных препаратов в медицинскую практику.

## 2. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БИОДОСТУПНОСТИ.

Изучение биодоступности лекарственных средств до сих пор остается наиболее сложным и дорогостоящим тестом. В его основе лежит установление концентрации АФИ в определенном биологическом материале (кровь, моча и др.). К сожалению, нет единого метода, который удовлетворял бы запросы исследователей при оценке различных лекарственных средств. В каждом конкретном случае это уникальный метод, который должен обеспечить избирательное, точное и воспроизводимое слежение за концентрацией препарата при выбранных условиях фармакокинетического исследования, в частности, его длительности (21 CFR 320.21). В случае оценки биоэквивалентности кинетические исследования проводятся в независимых от фирм производителей сертифицированных биоаналитических лабораториях (21 CFR 320.29). Если учесть тот факт, что в большинстве случаев при оценке биодоступности в эксперименте на животных используют АФИ, меченные радиоактивными изотопами, а при определении биоэквивалентности в клинике – добровольцы и метод ВЭЖХ, - становятся очевидными те трудности, с которыми сталкиваются исследователи.

Следовательно, упрощение отмеченных процедур может быть достигнуто при наличии надежного несложного метода, прогнозирующего биодоступность АФИ. Реализация такого проекта возможна только при условии наличия наших знаний о физиологической природе биодоступности и физико-химических свойствах АФИ.

В целом, на процессы всасывания АФИ при приеме внутрь влияет показатель кислотности желудочного сока, уровень содержания желчных кислот, моторика желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Эти и другие параметры отмечены в таблице 2.

Таблица 2. Физиологическая характеристика ЖКТ в сытом и натощак состоянии человека [4].

Показатель	Состояние ЖКТ	
	сытое	натощак
<b>Желудок</b>		
Объем жидкости (мл)	50-100	1000 и выше
pH	1-2	2-5
Ионное напряжение	0,10	вариабельное
Моторика	низкая / высокая – высокая	постоянно высокая
Поверхностное напряжение (мНм <sup>-1</sup> )	40	скорее низкое, чем высокое
Осмотическое давление (мОсм)	200	около 600
<b>Верхняя часть кишечника</b>		
Скорость потока (мл·мин <sup>-1</sup> )	0,6-1,2	2,0-4,2
pH	5,5-6,5	5,5-6,5
Желчные соли (мМ)	4-6	10-40
Ионное напряжение	0,16	0,16

Основные физико-химические характеристики АФИ, определяющие их биодоступность, а также используемые в качестве дескрипторов, представлены на рисунке 2.



Рисунок 2.

Взаимосвязь между физико-химическими свойствами молекул АФИ, влияющих на их всасывание в ЖКТ.



Исходя из таблицы 2 и рисунка 2, можно заключить, что наиболее привлекательными с точки зрения прогноза, являются физико-химические свойства, которые в той или иной степени могут быть сопоставлены (коррелированы) с биодоступностью. Даже если мы имеем дело с химическими соединениями, которые не были синтезированы с целью получения информации о их биодоступности, то тем не менее по наличию в его структуре соответствующих фрагментов (дескрипторов) её можно предсказать.

Все используемые разновидности молекулярных дескрипторов можно отнести к трем типам [1]:

1. Интегральные – отражают особенности структуры молекул, как целого (липофильность, молекулярная рефракция, параметры структурного подобия, квантово-химические характеристики и др.).

2. Локальные – отражают особенности структуры отдельных фрагментов молекул (константы заместителей и физико-химические характеристики отдельных групп, заряды на атомах, их поляризуемость).

3. Полевые – отражают особенности воздействия молекулы на окружающее пространство (потенциал электростатического поля, поля липофильности и др.).

В настоящее время рынок компьютерных программ для прогнозирования биологических свойств химических веществ насыщен всевозможными программными продуктами. Анализ состояния проблемы представлен в обзорной статье [5].

С целью достоверного прогноза биодоступности, обучающая выборка лекарственных средств разбивается на три [6] ( $F \geq 80\%$  - высокая;  $F = 21-79\%$  - средняя или  $F \leq 20\%$  - слабая) или четыре группы [7] (1:  $<20\%$ , 2:  $20-49\%$ ; 3:  $50-79\%$ ; 4:  $>80\%$ ).

Среди многочисленных попыток найти подходящую корреляцию между физико-химическими свойствами веществ и их биодоступностью наибольшее распространение получило “правило пяти” [8], в котором указывается, что приемлемой биодоступностью биологически активных веществ является та, которая характеризуется следующими дескрипторами: молекулярная масса  $<500$ ,  $\text{Log } P \leq 5$ , количество доноров протонов ( $\text{NH-}$  или  $\text{OH-}$  групп)  $<5$ , количество акцепторов протонов ( $\text{N-}$  или  $\text{O}$  атомов)  $<10$ .

Несколько позже Lipinski [9] отмечал, что это правило не относится к идеальным “фильтрам”, так как прогнозы, основанные на нём практически связаны с одним показателем  $\text{Log } P$  или  $\text{CLog } P$ , где возможны ошибки при их аддитивной оценке (программа CLOGP). Более того, “правило пяти” разрабатывалось в то время, когда наши знания о переносчиках (транспортерах) лекарств были скудны. Поэтому рассматриваемая закономерность описывает взаимосвязь физико-химических свойств лекарств с их биодоступностью, обеспеченной всасываемостью АФИ, которая осуществляется простой диффузией.

### 3. МЕТОДОЛОГИЯ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ (БКС).

БКС, предложенная Amidon и сотр. [10] на основании биофармацевтических закономерностей, разделяет вещества на классы, используя только два показателя: 1) общая растворимость ( $C_s$ ) АФИ в водной среде; 2) коэффициент проникновения ( $P_{\text{eff}}$ ) АФИ через липофильную часть биомембраны. Особенность системы - установление достоверной корреляции между  $C_s$  *in vitro* и  $P$  *in vivo* (IVIVC).

Для АФИ в составе твердой оральной лекарственной форме в ЖКТ характерны следующие взаимосвязанные процессы: 1) распадаемость таблетки и высвобождение твердых частиц АФИ; 2) растворение частиц АФИ в жидкой среде ( $C_s$ ) ЖКТ; 3) поступление молекул АФИ из кишечной жидкости через неподвижный слой на прилежащую слизистую поверхность; 4) переход молекул АФИ из жидкой среды в слизистую оболочку; 5) проникновение ( $P_{\text{eff}}$  или  $P_{\text{app}}$ ) АФИ из слизистой оболочки в системный кровоток.

Величины  $P_{\text{eff}}$  и  $P_{\text{app}}$  являются альтернативными показателями  $F$ . Если последний определяется *in vivo* и выражен в процентах (формула 1), то первых два

оцениваются соответственно в опытах *in situ* и *in vitro* и имеют размерность линейной скорости (см/с):

$$P_{\text{eff}} = \frac{(C_{\text{in}} - C_{\text{out}})Q_{\text{in}}}{C_{\text{out}}2\pi RL} \quad (7)$$

$P_{\text{eff}}$  – эффективная проницаемость органотипических моделей,  $C_{\text{in}}$  и  $Q_{\text{in}}$  – концентрация и количество АФИ на входе в сегмент кишечника,  $C_{\text{out}}$  – концентрация на выходе,  $R$  – радиус и  $L$  – длина сегмента кишечника.

$$P_{\text{app}} = \frac{dQ}{dTA C_0} = \frac{V dC}{dTA C_0} \quad (8)$$

$P_{\text{app}}$  – кажущаяся проницаемость, определяемая *in vitro*.  $V$  – объем пробы (мл),  $dC$  – изменение концентрации,  $dQ$  – изменение количества,  $dT$  – изменение времени,  $C_0$  – начальная концентрация в камере-доноре и  $A$  – поверхность (монослой клеток Сасо-2 в см<sup>2</sup>). Следовательно,  $dQ/(dT A)$  представляет собой перенос массы за единицу времени и единицу площади через монослой. Достоверность измерения зависит от правильности  $dQ$  (уравнение 8) и  $C_{\text{out}}$  (уравнение 7). Более того,  $C_0$  (уравнение 8) и  $C_{\text{in}}$  (уравнение 7) лимитируются стадией растворимости АФИ.

Теоретически взаимоотношение между  $F$  и  $P_{\text{eff}}$  может быть выражено как [10]:

$$F = 1 - \exp(-2P_{\text{eff}}) \quad (9)$$

В рамках БКС к наиболее важным стадиям процесса относятся позиции 2 и 5, имеющие свои модели.

### 3.1. Модель растворения.

Механизм растворения твёрдых тел (кристаллов) и кинетика этого процесса – объект пристального внимания фармацевтов в связи с обсуждаемой проблемой. Для большинства АФИ растворение протекает по диффузионному механизму. При растворении на поверхности растворяющегося АФИ возникает диффузионный пограничный слой, в пределах которого концентрация изменяется от  $C_s$  на поверхности тела до концентрации  $C$  в основной массе раствора. При погружении АФИ в водную жидкость в пределах диффузионного слоя возникает движение жидкости, побуждаемое разностью плотностей ее и АФИ в слое и вне его (конвекция). При погружении вещества в движущуюся жидкость в пределах диффузионного слоя также возникает движение, скорость которого снижается по мере приближения к поверхности тела. При этом толщина слоя зависит от его диффузионных и гидродинамических параметров.

Испытание на растворение устанавливает величины скорости перехода АФИ из лекарственной формы в раствор в течение определённого времени и температуры.

Массовая скорость растворения описывается уравнением Нойнеса-Уитни:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{D \cdot S}{h_D} (C_s - C) \quad (10)$$

где  $M$  – масса АФИ, растворенного за время  $t$ ,  $D$  – коэффициент диффузии лекарственного средства через жидкостный диффузионный слой, (т. е. неподвижный слой на поверхности частицы),  $S$  – общая площадь поверхности твердых частиц лекарственного средства,  $h_D$  – толщина диффузионного слоя на поверхности частиц. Скорость растворения пропорциональна  $S$  и  $C_s$ , а  $C_s$  зависит от состава водной среды, включая ее pH.

Недостатком уравнения Нойнеса-Уитни является неотъемлемое допущение того, что величина  $S$  остается постоянной на протяжении всего времени.

К сожалению, это допущение не верно, а  $S$  порошкообразных и быстро растворимых АФИ уменьшается в процессе растворения [11]. Многие из этих параметров *in vivo* зависят от физиологического состояния ЖКТ, которое меняется с течением времени. По этой причине это уравнение не должно слепо применяться для предсказания скорости растворения *in vivo* до тех пор, пока не будет обеспечено понимание факторов, влияющих на растворимость АФИ.

Большинство из существующих интегративных классических моделей растворения и математический аппарат, описывающий их представлен в статье [12].

### 3.2. Модель всасывания.

Всасывание АФИ включает транспортные процессы, осуществляемые межклеточным (пассивная диффузия) и черезклеточным (пассивная диффузия и активный транспорт) путями. Большинство (90%) оральных лекарственных форм с немедленным высвобождением переносятся через биомембраны путем пассивной диффузии.

Фундаментальное уравнение, описывающее пассивный транспорт АФИ через биомембрану, основано на форме первого закона Фика (уравнение 11):

$$J = P \cdot C_{Aq} \quad (11)$$

где  $J$  – плотность потока АФИ через биомембрану (масса/площадь/время),  $P$  – коэффициент проницаемости и  $C_{Aq}$  – концентрация лекарственного средства в водной внешней среде непосредственно прилежащей к поверхности мембраны. Коэффициент проницаемости определен уравнением 12:

$$P = \frac{D \cdot K}{h} \quad (12)$$

где  $D$  – коэффициент диффузии лекарственного средства внутри мембраны,  $K$  – коэффициент поступления АФИ из водной среды в слизистую,  $h$  – эффективная толщина мембраны слизистой оболочки. Из уравнения 12 видно, что значение  $P$  тем больше, чем больше  $D$  и тоньше мембрана и чем лучше АФИ растворяется в липидной части мембраны (т.е. чем больше  $K$ ). Наконец, коэффициент диффузии вычисляют с помощью уравнения Стокса-Эйнштейна (13):

$$D = \frac{R \cdot T}{6\pi \cdot \eta \cdot r \cdot N} \quad (13)$$

где  $R$  – газовая постоянная,  $T$  – абсолютная температура,  $\eta$  – вязкость биомембраны,  $r$  – радиус сферической молекулы АФИ,  $N$  – число Авогадро.

Для проникновения через биомембрану молекула АФИ должна обладать достаточной водной растворимостью  $C_s$  (уравнение 10), которая позволит эффективную доставку растворенных молекул к слизистой поверхности, в результате чего достигается высокий показатель  $C_{Aq}$  (уравнение 11). В тоже время вещество должно обладать достаточной липофильностью для перехода из водной среды в липофильную часть биомембраны (в результате этого достигается высокий показатель  $K$ ). Согласно уравнению 13, низкомолекулярные ЛС с малым радиусом  $r$  проникают через слизистую гораздо эффективнее, чем крупномолекулярные. Активный транспорт, эффект первого прохождения (метаболизм), также как и межклеточный транспорт малых гидрофильных молекул делают рассуждения несколько условными, но в общем представленные уравнения применимы для характеристики большинства АФИ. Поэтому, они обеспечивают базу для различных вычислительных подходов, которые разработаны для оценки биодоступности лекарств.

Одной из оригинальных концепций, дополняющей модель всасывания, является так называемая “гипотеза pH-распределения”. Её основной тезис заключается в том, что только неионизированные АФИ способны проникать через



мембраны эпителия ЖКТ [13]. Согласно ее классической интерпретации, всасывание АФИ не коррелирует со значениями внутреннего коэффициента распределения ( $\log P$ ), а имеет определенную зависимость с так называемым распределительным коэффициентом ( $\log D$ ):

$$\log D = \log P + \log f_u = \log P + \log(1 - f_i) \quad (14)$$

где  $f_u$  и  $f_i$  – соответственно неионизированная и ионизированная часть АФИ.

Несмотря на то, что эта гипотеза не нашла широкого применения в биофармацевтических исследованиях, она является очень важной составляющей в общей модели всасывания. К ее недостаткам относится и тот факт, что согласно её положениям, растворимость не относится к критическим физико-химическим параметрам, определяющим биодоступность лекарств. Однако, вводится [14] понятие всасывательный потенциал (AP), рассчитываемый следующим образом:

$$AP = \log\left(\frac{PF_u}{D_0}\right) \quad (15)$$

где  $P$  – распределительный коэффициент;  $F_u$  – неионизированная часть АФИ при pH 6,5;  $D_0$  – отношение дозы АФИ к ее растворимой части.

Существует значительное число моделей, описывающих процесс всасывания АФИ в кишечнике человека. Сведения о большинстве из них, включая математический аппарат, представлены в обзорной статье [12]. Большая их часть использует так называемое “однородное” всасывание, скорость ( $V$ ) которого описывается уравнением:

$$V = FDk_a \exp(-k_a t) \quad (16)$$

где  $F$  – фракция всосавшейся дозы ( $D$ ),  $k_a$  – константа скорости процесса первого порядка. Это уравнение не учитывает физиологические факторы (таблица 2) и, особенно, такой важный как транзит АФИ вдоль ЖКТ. В настоящее время предприняты попытки [12] прогнозировать всасывание АФИ с учетом перечисленных факторов. Особенного внимания заслуживает камерная абсорбционно-транзитная модель (CAT) [15].

Lobenberg и Amidon [16] суммировали взаимосвязь между дозой, характеристиками растворимости, растворообразования АФИ и свойствами всасывания. Эти отношения описаны следующим образом:

$$A_n = \frac{P_{eff} \cdot \pi \cdot R \cdot L}{Q} \quad (17)$$

1. Число всасывания ( $A_n$ ) – отношение скорости всасывания к скорости транзита АФИ в ЖКТ:

$P_{eff}$  – эффективный коэффициент проницаемости (см/мин),  $R$ ,  $L$  – радиус и длина кишечника (см),  $Q$  – скорость передвижения вдоль ЖКТ (см<sup>3</sup>/мин).

В том случае, когда скорость всасывания медленнее, чем транзит ( $A_n < 1$ ), АФИ будет передвигаться вдоль ЖКТ, пока полностью не абсорбируется. Значения  $P_{eff}$ ,  $R$ ,  $L$  и  $Q$  имеют видовые различия. Константа скорости всасывания  $k$  (мин<sup>-1</sup>) соотносится к  $P_{eff}$ , как геометрическая поверхность к объему кишечника:

$$P_{eff} = k \cdot SA / vol = k \cdot 2 / R$$

2. Число растворимости ( $D_n$ ) – отношение длительности времени пребывания (удерживания) АФИ в ЖКТ ко времени его полного растворения:

$$D_n = \frac{D - C_s}{r_0} \cdot \frac{4\pi \cdot r^2}{3/4\pi \cdot r_0^3 \cdot \rho} \cdot t_{\text{res}} = t_{\text{res}} \cdot 3D \cdot C_s / \rho \cdot r_0^2 = t_{\text{res}} / t_{\text{diss}} \quad (18)$$

где  $t_{\text{res}} = \pi \cdot R^2 \cdot L / Q$  – среднее время удерживания,  $t_{\text{diss}} = \frac{r_0^2 \cdot \rho}{3D \cdot C_s}$  – время,

необходимое для полного растворения частиц АФИ.

Отсюда:  $MAD = S \cdot k_a \cdot SIWN \cdot SITT$  – константа эффективной проницаемости:

где  $S$  – поверхность (площадь) АФИ,  $V$  – объем,  $R$  – радиус кишечника,  $r_0$  – начальный радиус частиц АФИ.

3. Дозовое число ( $D_0$ ) – фракция дозы, которая может содержаться в “растворяющей среде”:

$$D_0 = \frac{M_0 / V_0}{C_s} \quad (19)$$

где  $M_0$  – доза (мг),  $V_0$  – объем (мл),  $C_s$  – степень насыщаемости при растворении (мг/мл).

Показатели  $V_0$  и  $C_s$  могут отличаться в экспериментах, так как их значения зависят от внутренней среды и вида животных. Если  $D_0$  увеличивается от 0 до 1 “растворяющая среда” постепенно насыщается, а больше 1 – среда насыщается АФИ, находящимися на поверхности.

В БКС введено [17] понятие максимальной абсорбционной (всасывательной) дозы ( $MAD$ ), объединяющей параметры всасывания и растворения:

$$MAD = S \cdot k_a \cdot SIWV \cdot SITT \quad (20)$$

где  $S$  – растворимость (мг·мл<sup>-1</sup>) при pH 6,5;  $k_a$  – константа скорости (мин<sup>-1</sup>) транспорта АФИ через кишечник;  $SIWV$  – объем (250 мл) кишечника;  $SITT$  – время (мин) прохождения ЛС вдоль кишечника (270 мин у человека).

Учёт этого показателя необходим, так как имеются сведения [18] о зависимости “доза-биодоступность”.

Правомерность использования таких показателей как растворимость и проникновение через биомембрану в рамках БКС может быть проиллюстрировано рисунком 3.

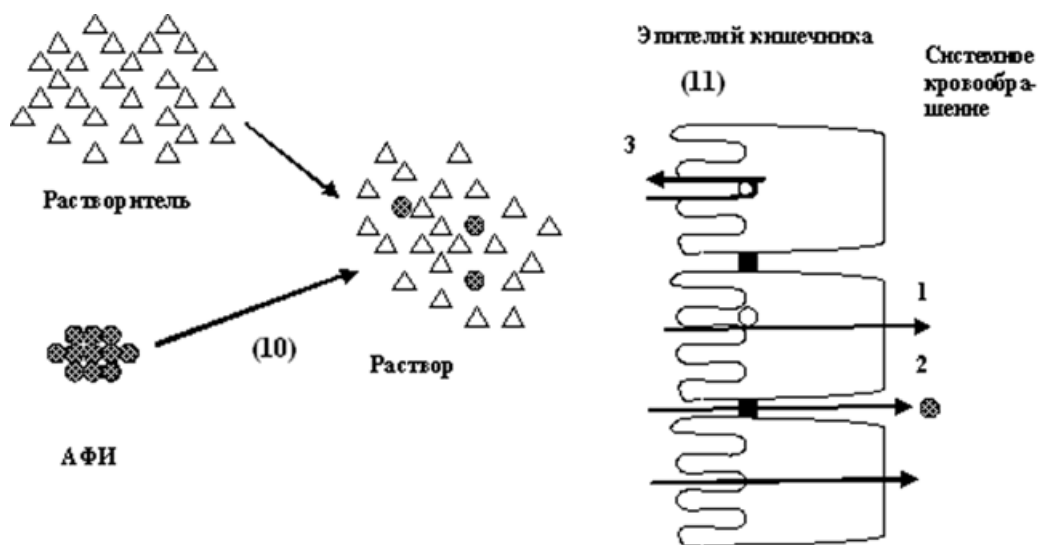


Рисунок 3.

Взаимосвязь процессов растворения и всасывания АФИ в ЖКТ: 1 – чре́зклеточный транспорт, 2 – ме́жклеточный транспорт, 3 – “выкачивающий” механизм, Pgp; (10 и 11 – соответствующие уравнения описывающие процесс).

Используя два показателя, растворимость и всасывание АФИ, а также простое их полуколичественное описание высокая/низкая все имеющиеся в наличии вещества могут быть разделены на четыре класса (рис. 4). Количественно это можно представить следующим образом: если  $P_{eff}$  АФИ будет более  $2 \cdot 10^{-4}$  см/с, то всасывание будет высоким, и биодоступность у человека составит величину более 85%, определяемой на основании баланса масс или по сравнению с вводимой внутривенно дозой.

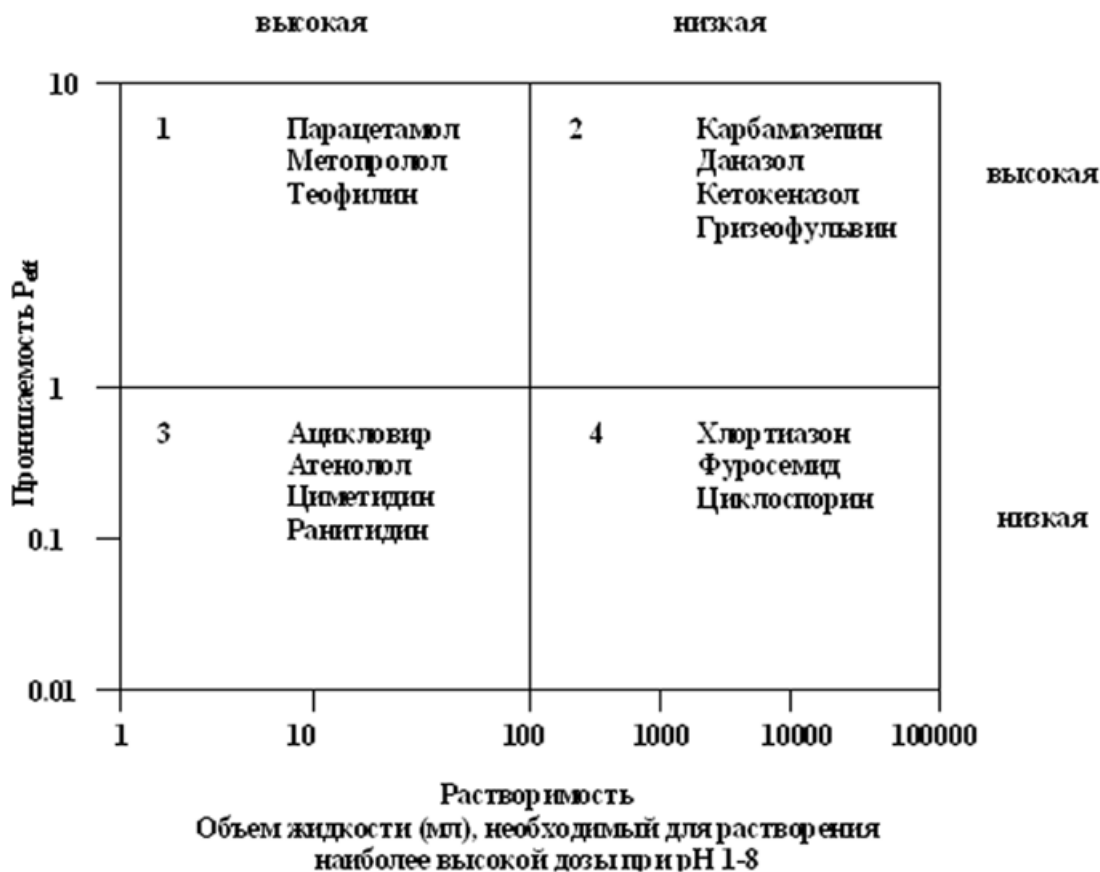


Рисунок 4.

Соотношение показателей растворимость и проницаемость в отдельных классах БКС.

Исходя из характеристик  $A_n$ ,  $D_n$  и  $D_0$ , АФИ различных классов можно охарактеризовать следующим образом:

Класс 1. Водорастворимые АФИ, имеющие относительно высокое значение  $C_s$ , что приводит к увеличению  $C_{Aq}$ , и хорошо всасываемые из ЖКТ (т.е. имеют высокое значение  $P_{eff}$ ).

Для этих агентов возрастание  $A_n$  приводит к увеличению всасываемой части АФИ и при 90% всасывании  $A_n = 1,15$ . Анализ показателя  $A_n$  свидетельствует о том, что  $F$  может зависеть от изменения мембранной проницаемости, радиуса кишки, в которой находится вещество или времени кишечного транзита (уравнение 17). Основываясь только лишь на этих факторах, можно доказать, что различные факторы (болезнь, возраст и вид животных) могут привести к увеличению  $A_n$  и, таким образом, всасываемой доли лекарственного средства.

Биодоступность быстрорастворимых АФИ определяется скоростью доставки препарата к месту всасывания, т.е. временем эвакуации из желудка. Степень и скорость растворения должны быть относительно высокими, т.е. около 85% дозы АФИ растворяется за 15 мин [19]. АФИ, относящиеся к 1 классу, обладают также липофильными свойствами и имеют молекулярную массу менее, чем 500 и водной растворимостью не менее 1 мг/мл. Для них доказана высокая IVIVC.

## МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ БИОДОСТУПНОСТИ ЛЕКАРСТВ

Класс 2. Включают в себя относительно липофильные и водорастворимые АФИ (т.е.  $C_s$  не более 0,1 мг/мл),  $D_n > 1$ . Они обладают высокой всасываемостью из ЖКТ (т.е. имеют высокое значение  $P_{eff}$ ). Растворение АФИ является этапом, ограничивающим скорость в процессе всасывания препарата. В общем, АФИ относящиеся к этому классу, обладают различной всасываемостью из-за факторов, влияющих на этот процесс [20]. Для веществ этого класса необходимо доказательство IVIVC.

Класс 3. К нему относятся водорастворимые АФИ, имеющие высокое значение  $C_s$ . Они не способны быстро проникать через биомембраны (т.е. имеют низкое значение  $P_{eff}$ ). Фактором, ограничивающим скорость всасывания этих препаратов, является проницаемость биомембран. Низкое значение IVIVC.

Класс 4. Состоит из водонерастворимых ЛС, которые в процессе растворения слабо проникают через биомембраны (т.е. имеют низкие значения  $C_s$  и  $P$ ). Они имеют ограничения при пероральном применении. Отсутствует IVIVC.

Оба рассмотренных показателя включены в качестве дескрипторов в БКС, цель которой прогнозировать фармакокинетические характеристики (биодоступность) АФИ в организме человека. Её принципы используются в ряде следующих научных и прикладных аспектах фармакологии и фармации:

1. В конструировании и разработке инновационных лекарственных средств с заданными фармакокинетическими свойствами. Использование компьютерных программ по теоретическому прогнозу растворимости АФИ [21], а также высокопроизводительных скрининговых технологий оценки биодоступности (Caco-2, РАМРА, дозированные кассеты), дает возможность уже на ранних этапах идентифицировать базовые соединения и прогнозировать их биодоступность [1]. Отобранные кандидаты, соответствующие АФИ 1-го класса, могут планироваться в рамках разработки препарата и его внедрения в виде твердого орального средства с немедленным высвобождением.

2. В модификации полиморфных свойств АФИ и введении соответствующих вспомогательных веществ в состав лекарственных форм с целью улучшения  $C_s$  и  $P_{eff}$ . Если конструированные АФИ или хорошо известные препараты, относятся к 2-4 классам БКС имеется возможность изменить их биофармацевтические свойства.

Непосредственно АФИ (субстанции) могут быть изменены следующим способом: а) переводом их в соли; б) получением подходящих кристаллических форм; в) получением аморфных форм; г) увеличением поверхности АФИ (микронизация).

Лекарственные формы должны содержать следующие усилители растворимости и/или биодоступности: а) солилизаторы; б) комплексные соединения; в) наноматериалы; г) мукоадгезивные вещества.

3. Во взаимодействии АФИ с пищей. В основном предполагается [22], что влияние пищи на биодоступность АФИ - это результат изменения их растворимости и других факторов (задержка опорожнения желудка, стимуляция выделения желчи, изменение pH ЖКТ, увеличение внутреннего тока крови, изменение метаболизма АФИ в просвете кишечника и изменение химического или физического взаимодействия АФИ и вспомогательных веществ в составе лекарственной формы). Направление изменения биодоступности и его механизмы представлены в таблице 3.

Таблица 3. Влияние пищи на процессы всасывания АФИ.

БКС класс	Изменение пищевых параметров биодоступности	Механизм действия
1	Снижение скорости, но не продолжительности	Уменьшение опорожнения ЖКТ
2 (основания)	Снижение скорости, но не продолжительности	Уменьшение растворимости за счет повышения pH в желудке
2 (кислоты)	Повышение скорости и, возможно, продолжительности	Увеличение растворимости за счет понижения pH в желудке
3	Эффект не наблюдается	

4. Использование БКС регулирующими органами ряда стран как научного подхода, позволяющего тестировать биовейвер на биодоступность и биоэквивалентность твердых оральных форм лекарств с немедленным высвобождением АФИ (21 CFR 320.23). Термин биовейвер применяется в регуляторном процессе лицензирования лекарственного средства, в том случае когда досье (заявка) утверждается на основании доказательства эквивалентности другим путем, чем исследование *in vivo* (классическая биоэквивалентность).

4.1. Растворимость. АФИ считается высокорастворимым, если его самое большое количество в лекарственной форме (сила действия), рекомендованное ВОЗ (когда оно указано в примерном перечне основных лекарственных средств ВОЗ), или самое большое количество действующего вещества в препарате (имеющимся на рынке) растворяется в 250 мл или менее воды при pH от 1,2 до 6,8 (1,2; 4,5 и 6,8).

4.2. Степень проникновения. АФИ считается высокопроницаемым, если объем его всасывания у человека составляет 85% (согласно первым рекомендациям по БКС – 90%) или более на основании определения баланса масс или по сравнению с вводимой внутривенно дозой сравнения.

Отнесение АФИ к тому или другому классу БКС позволяет решить вопрос о необходимости проведения исследований биоэквивалентности и биодоступности *in vivo* [24].

Успешное применение БКС в фармацевтических исследованиях возможно только при доказательстве того, что предлагаемая твердая оральная форма лекарственного средства относится к препаратам с немедленным высвобождением (растворимостью).

Для изучения растворимости используют специально сконструированные и утвержденные устройства: “вращающаяся корзинка” и “лопасть” для перемешивания. Препарат обладает очень высокой растворимостью, если 85% его субстанции растворяются в течение 15 мин или меньше в перечисленных устройствах, в объеме 900 мл при pH 1,2 (раствор соляной кислоты), pH 4,5 (ацетатный буфер) и pH 6,8 (фосфатный буфер). Если препарат при аналогичных условиях растворяется за 30 мин или менее, он относится к быстрорастворимым.

Лекарственные формы, содержащие АФИ 1-го класса, соответствуют перечисленным свойствам и поэтому считаются биоэквивалентными. Для них не является обязательным определение профиля растворения.

Лекарственные формы, содержащие АФИ с высокой растворимостью при pH 6,8, но низкой при pH 1,2 или 4,8 (вещества 2-го класса со слабокислотными свойствами), должны иметь одинаковые профили растворения, что и референтный препарат. Последнее определяется с помощью коэффициента  $f_2$  или эквивалентного статистического критерия.

Фактор сходства – логарифмически эквивалентен квадрату корня преобразования суммы квадратов ошибок и является размером сходства растворения между двумя кривыми, в процентах.

$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[ 1 + (1/n) \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2 \right]^{0.5} - 100 \right\} \quad (21)$$

В общем, величина  $f_1$  до 15 (0-15) и величина  $f_2$  больше, чем 50 (50-100) гарантируют сходство или эквивалентность двух кривых.

Для АФИ класса 3 биовейвер может рассматриваться в том случае, если генерический препарат и референтный имеют идентичные профили растворения. Риск отнесения АФИ этого класса к биовейверам значительный, так как необходимо учитывать возможности специфического всасывания, индукции, ингибирования, состав вспомогательных веществ.



В настоящее время БКС принята FDA (Food and Drug Administration, США) и ВОЗ как одно из оснований заменить изучение биодоступности АФИ на тест *in vitro* (21CFR 320.22). ВОЗ определил список препаратов, относящихся к определенному классу и биомаркеров в качестве внутренних стандартов для сравнительных исследований биовейверов.

#### 4. МОДИФИКАЦИЯ НЕКОТОРЫХ ПОЛОЖЕНИЙ БКС.

БКС имеет своих сторонников и противников, но все они сходятся в одном мнении, что ее несовершенство обусловлено тем, что она не учитывает роли переносчиков (транспортёров) в процессе биодоступности всех классов. Поэтому целый ряд АФИ не вписываются в рамки определенного класса БКС, а являются переходными. Среди различных модификаций БКС наибольшего внимания заслуживает биофармацевтическая классификационно-распределительная система лекарств (БКРСЛ). Ее авторы [21] при разделении АФИ на четыре класса дополняют значения  $C_s$  и  $P_{eff}$  параметрами элиминации, что учитывает роль переносчиков и ферментов, катализирующих метаболизм лекарств. Это дополнение базируется на том факте [22], что АФИ в кишечнике человека могут взаимодействовать со специфическими переносчиками Р-гликопротеинами (Рgp), “выкачивающими” лекарства из клеток (рис. 4). Эти транспортёры, в свою очередь, тесно связаны с кишечными CYP3A4, уровни которых изменяются от одной области ЖКТ к другой.

Анализ препаратов, относящихся к различным классам согласно БКС, представленных в документах ВОЗ, показал, что их АФИ 1-го и 2-го класса элиминируют путем метаболизма (эффект первичного прохождения), а 3-го и 4-го – посредством ренальной и билиарной экскреции в неизменённом виде. Следовательно, факт, что CYP3A4 обладают различной субстратной специфичностью к АФИ, можно использовать как дополнительный критерий деления веществ на соответствующие классы. В пользу такого заключения свидетельствует [23] и то, что объем распределения ( $V_d$ ) в организме человека для АФИ 1-го и 2-го классов значительно выше двух остальных (3-го и 4-го).

В исследованиях [21] по выяснению роли системы транспортёр-фермент в проницаемости АФИ в ЖКТ показано следующие:

1. Для АФИ 1-го класса ее значение минимально. Объясняется это тем, что АФИ 1-го класса относятся к лигандам, имеющим высокое сродство как к транспортёрам переносящим их внутрь клетки (ОСТ, ОАТ, NT), так и наружу (Рgp) в условиях ЖКТ. В этом случае следует ввести поправку, которая выводит некоторые препараты (диклофенак, дифлунизал, индометацин, напроксен, пироксикам) из списка 2-го класса БКС и относит их к веществам 1-го класса согласно БКРСЛ.

2. Для АФИ 2-го класса влияние транспортёров значительное. Эти вещества имеют высокие значения липофильности и поэтому предпочтительно связываются с CYP3A4 и Рgp. Отсюда они весьма чувствительны к соответствующим индукторам и ингибиторам.

3. Благодаря своей высокой растворимости, достаточное количество АФИ 3-го класса проникает в полость кишечника за счет простой диффузии. Однако Рgp, находящиеся в апикальной мембране энтероцитов, также участвуют в этом процессе. Поэтому, исходя из БКРСЛ, проницаемость биомембран для них значительна.

4. Предполагается [21], что влияние транспортёров на всасывание АФИ 4-го класса также значительно, особенно для препаратов, у которых изменение биодоступности с 2% до 3% имеет существенное значение в эффективности.

С учетом роли белковых переносчиков в проницаемости АФИ появляются дополнительные аргументы в объяснении их взаимодействия с пищей или друг с другом [21].

Rinaki и др. [24] предлагают количественную версию БКС, названную КБКС, используя отношение растворимость/доза в качестве ключевого параметра, так как именно он неразрывно связан с динамическими характеристиками процесса растворения АФИ.

КБКС построена по принципу использования двух показателей: а)  $P_{app}$ , полученных в опытах с использованием Сасо-2 в рамках значений (с отсеченными точками)  $2 \cdot 10^{-6}$  -  $2 \cdot 10^{-5}$  см/с. Объем 250 мл был использован для определения соотношения доза/растворимость в виде безразмерной количественной величины  $q$ .

Классификатор КБКС также содержит 4 класса + пограничный:

1 класс  $P_{app} > 10^{-5}$  см/с,  $q \leq 0,5$

2 класс  $P_{app} > 10^{-5}$  см/с,  $q > 1$

3 класс  $P_{app} < 2 \cdot 10^{-6}$  см/с,  $q \leq 0,5$

4 класс  $P_{app} < 2 \cdot 10^{-6}$  см/с,  $q > 1$

Пограничный класс  $2 \cdot 10^{-6} < P_{app} < 10^{-5}$  см/с,  $0,5 < q < 1$

Экспериментальные исследования подтвердили теоретические расчеты.

Среди частных версий модификации БКС следует назвать систему промежуточной оценки проницаемости, хотя ее границы все еще остаются спорными [25]. Предлагается [26] также новая версия БКС, учитывающая промежуточные формы растворимости и динамику растворения, а не статическое её определение.

Yohel [27] предлагает ввести в БКС дополнительный показатель, определяющий роль хиральности в молекуле АФИ в оценке степени всасывания и растворимости.

С научной точки зрения изменения или дополнения показателей в БКС имеют определенное значение, так как расширяют наши представления о природе биодоступности. Однако в качестве регуляторной системы вряд ли оправданы, по крайней мере, в ближайшее время.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Головенко Н.Я. (2004) Физико-химическая фармакология, Астропринт, Одесса.
2. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филов В.А. (1980) Фармакокинетика, Медицина, М.
3. Kennedy T. (1997) DDT, **2**, 436-444.
4. Abrahamsson B., Lennernas N. (2003) in: *Drug bioavailability* WILEY, VCH, pp. 495-531.
5. Раевский О.А. (1999) Успехи химии, **6**, С. 555-576.
6. Раевский О., Казаченко И., Раевская О. (2004) Хим.-фарм. журн., **38**(10), 3-8.
7. Norinder U., Haeberlein M. (2003) in: *Drug bioavailability* WILEY, VCH, pp. 358-405.
8. Lipinski C., Lombardo E., Dominy B., Feeney P. (2001) Adv. Drug Deliv. Rev., **46**, 3-26.
9. Lipinski C. (2003) DDT, **8**, 12-16.
10. Amidon G., Lennernas H., Shah V., Crison J. (1995) Pharm. Res., **12**, 413-420.
11. Macheras P., Dokoumetzidis A. (2000) Pharm. Res., **17**, 108-112.
12. Granero C., Ramachandran C., Amidon G. (2003) in: *Drug bioavailability* WILEY, VCH, pp. 191-214.
13. Avdeff A. (1996) in: *Lipophilicity in drug action and toxicology* VCH, Weinheim, pp. 109-137.
14. Dressman J., Amidon G., Fleisher D. (1985) J. Pharm. Sci., **74**, 588-589.
15. Yu L., Amidon G. (1999) Int. J. Pharm., **186**, 119-125.
16. Lobenberg R., Amidon G.L. (2000) Eur. J. Pharm. Biopharm., **50**, 3-12.
17. Johnson K., Swindell A. (1996) Pharma. Res., **13**(12), 1795-1798.
18. Friend D. (2004) Current gastroenterology report, **6**, 371-376.
19. Aungst B.I., Saitoh H. (1996) Pharm. Res., **13**, 114-119.
20. Lennernas H. (1995) Pharm. Res., **12**, 1573-1582.
21. Wu C., Benet L. (2005) Pharm. Res., **22**(1), 11-23.
22. Ammins C., Jacobsen W., Benet L. (2005) J. Pharmacol. Exper. Ther., **300**(3), 1036-1045.

23. Benet L., Oie S., Schwarz S. (1996) in: Pharmacological basis of therapeutics, 9-th edition, Mc Graw Hill, N.Y., pp. 1707-1792.
24. Rinaki E., Valsami G., Macheras P. (2003) Pharm. Res., **20**, 1917-1925.
25. Yu L., Amidon G.L., Polli G. et al. (2002) Pharm. Res., **19**, 921-925.
26. Yazdanian M., Briggs K., Yankovsky K., Hawi X. (2004) Drug Pharm. Res., **21**, 293-297.
27. Yohel M. (2003) Dissolution Technologies, **10**, 16-20.

Поступила: 05. 06. 2007.

**BIOPHARMACEUTICAL CLASSIFICATION SYSTEM – EXPERIMENTAL MODEL  
OF THE PREDICTION OF DRUG BIOAVAILABILITY**

*N.Yu. Golovenko<sup>1,2</sup>, I.Yu. Borisyuk<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>A.V. Bogatsky's Physico-Chemical Institute, NAS of Ukraine, ul. Lustdorfka, 86, Odessa, Ukraine  
65080; fax: 8(0482)66-41-07; e-mail: golovenko@interchem.com.ua

<sup>2</sup>National Pharmacology center Ministry of Public Health, Kiev, Ukraine

Biopharmaceutical classification system (BCS) is based on solubility tests; for various drugs they correlate with their bioavailability in human body. It is widely used in design and development of innovation drugs, new dosage forms (permeability amplifiers), in clinical pharmacology (drug-drug, drug-food interaction) and also by regulation agencies of several countries as the scientific approach, for testing of waiver on bioavailability.

Review considers modern concepts and theoretical bases for prediction of bioavailability according to BCS. It gives characteristics of fundamental parameters of the system: absorption number, solubility number and the ratio of dose to the soluble part of the drug. Possible versions of BCS modification for its subsequent optimization are discussed.

**Key words:** biopharmaceutical classification system (BCS), bioavailability, generic drug.