



Биофармацевтическая модель оценки взаимозаменяемости воспроизведенных ЛС по их растворимости, метаболизму и элиминации (BDDCS)

Г.В. Раменская^{1,3}, И.Е. Шохин^{1,2}, А.Ю. Савченко², Ю.И. Кулинич^{1,2},
К.С. Давыдова³

¹ — Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова, Москва

² — Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Москва

³ — Научный центр биомедицинских технологий РАМН, Московская область

Контактная информация: Галина Владиславовна Раменская ramenskaia@mail.ru

В статье описывается биофармацевтическая классификация лекарственных веществ по их растворимости и метаболизму (BDDCS), разработанная в 2005 г с целью расширения перечня ЛВ — потенциальных кандидатов на оценку взаимозаменяемости согласно процедуре «биовейвер». Рассмотрена взаимосвязь интенсивности метаболизма, кишечной проницаемости и других биофармацевтических свойств. Оценена приемлемость BDDCS для установления кишечной проницаемости ЛВ. Приведена классификация некоторых ЖНВЛС согласно данной системе. Определены основные перспективы применения BDDCS в регуляторной фармацевтической практике.

Ключевые слова: биофармацевтическая классификационная система (БКС), биофармацевтическая классификация лекарственных веществ по их растворимости и метаболизму (BDDCS), проницаемость, биовейвер.

В последнее десятилетие биофармацевтическая классификационная система (БКС) стала неотъемлемой частью мировой регуляторной фармацевтической науки и практики при оценке взаимозаменяемости воспроизведенных лекарственных средств (ЛС) по процедуре «биовейвер» [1-5]. Применение данной системы позволяет заменить фармакокинетические исследования биоэквивалентности *in vivo* на изучение кинетики растворения *in vitro* для ЛС, содержащих лекарственные вещества (ЛВ), относящиеся к 1, 2 и 3 классу БКС при выполнении некоторых дополнитель-

ных условий [2]. Согласно действующей БКС, критерием «высокой проницаемости» ЛВ через мембраны ЖКТ является высокая (ЕМА, ВОЗ, РФ — более 85 %, FDA — более 90 %) абсолютная биодоступность [2-5], либо высокий (относительно внутреннего стандарта — метопролола) коэффициент проницаемости $P_{eff}^{in vivo}$, определенный методом кишечной перфузии *in vivo* [6]. В то же время, такие исследования являются достаточно трудоемкими и дорогостоящими [7]. Прочие биофармацевтические критерии (кишечная проницаемость, определенная на крысах *in situ*, проницаемость, опреде-

ленная на монослое эпителиальных клеток Сасо-2, коэффициент распределения в системе октанол-вода Log P), рекомендованные разными авторами [7-9], как более простые и доступные методы косвенной оценки кишечной проницаемости по сравнению с исследованиями на людях *in vivo*, являются недостаточно надежными и достоверными. Таким образом, возникла необходимость в разработке нового объективного критерия, позволяющего оценить степень проникновения ЛВ в системный кровоток для дальнейшего его применения в области установления эквивалентности воспроизведенных ЛС.

Биофармацевтическая классификация лекарственных веществ по их растворимости и метаболизму (BDDCS)

Основа BDDCS

В 2005 г. С.-Y. Wu и L. Venet предложили новую биофармацевтическую классификационную систему — биофармацевтическую классификацию лекарственных веществ по их растворимости и метаболизму (biopharmaceutical drug disposition classification system —

BDDCS) [10]. Они ввели дополнительный критерий классификации проницаемости действующих веществ — степень интенсивности их метаболизма. Теоретическим базисом данной системы является положение о том, что основное предназначение метаболизма — это усиление элиминации ЛВ из организма [11]. Согласно данной системе, лекарственные вещества, подвергающиеся интенсивному метаболизму (более 70 %), относятся к веществам с «высокой» проницаемостью, а вещества, степень метаболизма которых менее 70 %, т.е. они элиминируются печенью и почками в частично неизменном состоянии, классифицируются как вещества с «низкой» проницаемостью [10, 12]. Таким образом, действующие вещества согласно BDDCS подразделяются на 4 класса: 1 класс («высокая» растворимость, «интенсивный» метаболизм), 2 класс («низкая» растворимость», «интенсивный» метаболизм), 3 класс («высокая» растворимость, «слабый» метаболизм), 4 класс («низкая» растворимость», «слабый» метаболизм). Сравнительная характеристика БКС и BDDCS, приведена в таблице 1.

Таблица 1
Сравнение критериев классификации ЛВ согласно БКС и BDDCS

<p>I класс Высокая растворимость Высокая проницаемость (> 85 %) Интенсивный метаболизм (> 70 %) (Парацетамол)</p>	<p>III класс Высокая растворимость Низкая проницаемость Слабый метаболизм (Циметидин)</p>
<p>II класс Низкая растворимость Высокая проницаемость (> 85 %) Интенсивный метаболизм (> 70 %) (Ибупрофен)</p>	<p>IV класс Низкая растворимость Низкая проницаемость Слабый метаболизм (Фуросемид)</p>

Типичным примером ЛВ, абсолютная биодоступность которого не характеризует его кишечную проницаемость, является амлодипин. Так, его значение F_a составляет 60 — 65 %, что должно определять его кишечную проницаемость как «низкую». Однако данное низкое значение абсолютной биодоступности связано с тем, что амлодипин подвергается пресистемному метаболизму (эффект первого прохождения через печень), при этом содержание его метаболитов в моче составляет 90 — 95 % [13], то есть его метаболизм согласно BDDCS можно охарактеризовать как «интенсивный». Таким образом, принимая во внимание «высокую» растворимость амлодипина, его можно достоверно классифицировать к 1 классу БКС и BDDCS и, соответственно, рекомендовать его воспроизведенные ЛС к процедуре «биоэвивер» вместо исследований биоэквивалентности *in vivo*.

Пригодность BDDCS для оценки проницаемости ЛВ

После разработки данной системы важной задачей стало установление ее пригодности для оценки проницаемости ЛВ. В руководстве FDA, нормирующим порядок проведения процедуры «биоэвивер» [3] в приложении А приведен перечень модельных веществ с известной кишечной проницаемостью, определенной методами *in vivo*: кишечной перфузии или на основании абсолютной биодоступности. Данный перечень предназначен для оценки пригодности различных методов определения проницаемости ЛВ. В таблице 2 приведены вещества из данного перечня, величина их проницаемости («высокая» или «низкая» согласно критерию FDA — 90 % и более), степень метаболизма («интенсивная» или «слабая» на основании критерия приемлемости BDDCS — 70 %), а также для сравнения другой косвенный показатель проницаемости — $\log P$ (в системе октанол-вода).

Таблица 2

Оценка приемлемости BDDCS для модельных веществ из руководства FDA по БКС

ЛВ	Проницаемость ¹	$\log P$ ²	Метаболизм ³
антипирин ⁴	высокая	низкий (л/о)	интенсивный
кофеин	высокая	низкий (л/о)	интенсивный
карбамазепин	высокая	высокий	интенсивный
флувастатин	высокая	высокий	интенсивный
кетопрофен	высокая	высокий	интенсивный
метопролол ⁴	высокая	высокий	интенсивный
напроксен	высокая	высокий	интенсивный
пропранолол	высокая	высокий	интенсивный
теофиллин	высокая	низкий (л/о)	интенсивный
верапамил ⁴	высокая	высокий	интенсивный
амоксциллин	низкая	низкий	слабый

атенолол	низкая	низкий	слабый
фуросемид	низкая	высокий (л/п)	слабый
гидрохлортиазид	низкая	низкий	слабый
маннитол ⁴	низкая	низкий	слабый
α -метилдофа	низкая	низкий	слабый
ПЭГ-400	низкая	низкий	слабый
ПЭГ-1000	низкая	низкий	слабый
ПЭГ-4000 ⁵	низкая	низкий	слабый
Ранитидин	низкая	низкий	слабый

1 — согласно руководству FDA [3]

2 — относительно метопролола ($\text{Log } P = 1,72$) [9]

3 — критерий «интенсивного» метаболизма — более 70 %

4 — рекомендуемые внутренние стандарты определения проницаемости FDA [3]

5 — рекомендуемый маркер нулевой проницаемости FDA [3]

л/о — ложноотрицательный результат

л/п — ложноположительный результат

На основании вышеуказанных данных можно сделать вывод о высокой достоверности BDDCS — так, проницаемость всех модельных веществ FDA соответствует интенсивности метаболизму (согласно критерию 70 %). При этом другой способ косвенной оценки проницаемости (на основании коэффициента распределения) является значительно менее надежным — так, из 20 веществ 3 вещества (антипирин, кофеин и теофиллин) дали ложноотрицательные («низкий» $\text{Log } P$ при «высокой» проницаемости), и 1 вещество (фуросемид) — ложноположительный результат. Дополнительно, G. Amidon с соавт. провели аналогичную оценку для 29 ЛВ, для которых опубликованы достоверные данные по коэффициенту проницаемости $P_{\text{eff in vivo}}$. По результатам такой оценки только для 19 веществ из 29 совпали данные по проницаемости *in vivo*, определенной методом кишечной перфузии и косвенно на основании показателей $\text{Log } P$ и $C \text{ Log } P$ (то есть достоверность составила около 70 %). В то же время, у 27 из 29 ЛВ «высокий» (относительно метопролола) показатель кишечной про-

ницаемости совпал с «интенсивным» метаболизмом, т.е. достоверность критерия BDDCS составила около 93 %. Степень метаболизма и проницаемость не совпала у 2 ЛВ — цефалексина и лозартана, что можно объяснить тем, что их значения $P_{\text{eff in vivo}}$ ($1,56 \times 10^{-4}$ и $1,15 \times 10^{-4}$ см/с, соответственно) близки к таковому у ЛВ, которое было принято за внутренний стандарт — метопролол ($1,34 \times 10^{-4}$ см/с). Таким образом, степень метаболизма ЛВ свыше 70 % с высокой степенью надежности свидетельствует о его «высокой» кишечной проницаемости [12].

BDDCS и биовейвер

Основной областью практического применения BDDCS разработчики представляли ее применение совместно с БКС при проведении процедуры «био-вейвер». Ими было сделано предположение, что критерий FDA «высокой» проницаемости (F_a более 90 %) является достаточно консервативным, а поскольку данный нормативный документ позволяет применять био-вейвер только для ЛС,

содержащие ЛВ из 1 класса БКС, введение параметра «интенсивного метаболизма» (который первоначально составлял 90 % и затем был снижен до 70 %) может позволить расширить 1 класс БКС и, таким образом, увеличить перечень ЛВ — кандидатов на упрощенную регистрацию без проведения исследований биоэквивалентности. Так предполагалось, что данная система может позволить провести

точную классификацию некоторых ЛВ, для которых класс БКС в настоящее время еще достоверно не определен.

В таблице 3 приведены некоторые ЛВ из Перечня ЖНВЛС (утвержден Распоряжением Правительства РФ от 2009 г.) [14], их биофармацевтические свойства, степень метаболизма, классификация согласно БКС [15-18] и BDDCS.

Таблица 3

Классификация некоторых ЛВ из Перечня ЖНВЛС согласно БКС и BDDCS

ЛВ	Растворимость ¹	Проницаемость ¹	Метаболизм ²	класс БКС	класс BDDCS
каптоприл	высокая	низкая	слабый	3	3
ацикловир	высокая	низкая	слабый	3	3
мебендазол	низкая	низкая/высокая	интенсивный	2 или 4	2
индинавир	низкая	низкая	интенсивный	4	2
доксациклин	высокая	высокая	слабый	1	3
мефлохин	низкая	низкая/высокая	интенсивный	2 или 4	2
леводопа	высокая	высокая	интенсивный	1	1

1 — критерии «высокой» растворимости и проницаемости согласно Методическим Рекомендациям по биоэкви-веру Росздравнадзора РФ [2]

2 — критерий «интенсивного» метаболизма — более 70 %

Использование BDDCS позволяет снять вопросы по биофармацевтической классификации таких ЛВ, например, как мефлохин и мебендазол, по которым в настоящее время отсутствуют достоверные данные по кишечной проницаемости. Индинавир (антиретровирусный препарат, применяемый для лечения ВИЧ) на основании «интенсивного» метаболизма переходит во 2 класс. Перевод данных ЛВ во 2 класс делает их потенциальными кандидатами на процедуру «биоэкви-вер». Доксациклин, напротив, выводится в 3 класс, что ужесточает критерии биоэкви-вера [2] для данного ЛВ. В то же время, в «монографии по биоэкви-веру»

на мефлохин [18], подготовленной Всемирной Фармацевтической Федерацией (FIP) [19] указано, что отнесение его ко 2 классу BDDCS не может быть в настоящее время принято во внимание регуляторными органами в связи с тем, что корреляция данных по интенсивности метаболизма и кишечной проницаемости требует дальнейшей проработки.

BDDCS в регуляторной фармацевтической практике

В настоящее время (2010 г.) BDDCS не упоминается ни в одном из действующих нормативных документах по БКС

и биокейверу [2-5]. Однако необходимо учитывать, что утверждение подобных регуляторных инструментов является весьма длительным процессом. Следует отметить, что с момента разработки биофармацевтической классификационной системы G. Amidon с соавт. [20] до внедрения ее в фармацевтическую практику на уровне национальных регуляторных органов (руководство FDA) прошло 6 лет [3]; в российской фармацевтической отрасли первые Методические Рекомендации по БКС и процедуре «биокейвер» были утверждены только в 2010 г [2].

Создатели БКС рекомендуют ввести BDDCS в нормативную документацию в виде следующего положения: «дополнительным достоверным критерием высокой проницаемости является степень метаболизма ЛВ, превышающая 90 %» [12]. Критерий приемлемости 90 % был установлен на основании показателя «высокой» проницаемости FDA (абсолютная биодоступность более 90 %), несмотря на предположении разработчиков BDDCS о том, что «высокую» проницаемость характеризует степень метаболизма более 70 % [10]. Изменение критерия позволило устранить несоответствие показателя проницаемости и метаболизма для упомянутого выше ЛВ — лозартана [12]. Проработка валидированного критерия приемлемости для оценки кишечной проницаемости на основании степени метаболизма ЛВ является важной задачей современной молекулярной фармации.

Выводы

Таким образом, биофармацевтическая классификация лекарственных веществ по их растворимости и метаболизму (BDDCS) может стать эффективным

инструментом для оценки кишечной проницаемости ЛВ и, соответственно, для дальнейшего регулирования проведения процедуры «биокейвер». В то же время, очевидно, что критерии классификации данной системы нуждаются в дальнейшей проработке и обосновании, что будет являться важной задачей современной биофармации. После дальнейших исследований в данной отрасли можно будет рекомендовать BDDCS к внедрению в практику регуляторных органов.

Список литературы

1. *Грачев С.В., Кулес В.Г., Сычев Д.А., Раменская Г.В.* Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины. — М., ГЭОТАР-Медиа. — 2008. — с. 304.
2. *Раменская Г.В., Шохин И.Е.* Современные подходы к оценке генерических лекарственных средств при их регистрации (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. — 2009. — Т. 43. — № 6. — с. 30–34.
3. Методические рекомендации по оценке эквивалентности *in vitro* генерических лекарственных средств согласно процедуре «биокейвер». Утверждены Федеральным Агентством по Надзору в Сфере Здравоохранения и Социального Развития. М.: Ремедиум. — 2010.
4. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (ЖНВЛС). Утвержден Распоряжением Правительства РФ № 2135-р от 30.12.2009 г.
5. *Шохин И.Е., Раменская Г.В., Василенко Г.Ф., Малашенко Е.А.* Сравнительная кинетика растворения и биофармацевтические свойства лекарственных средств амлодипина // Фармация. — 2010. — № 5. — с. 13–15.

6. Guidance for industry: Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a Biopharmaceutics Classification System. U.S., Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (HHS-FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER). — 2000.
7. 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 Pharmaceutical Preparations. World Health Organization (WHO). — 2006.
8. Guidance on the Investigation of Bioequivalence. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products of Human Use (CHMP). — 2010.
9. **Hilfinger J.** Permeability Classification. In vitro and in situ methodology. URL: <http://www.aapspharmaceutica.com/meetings/files/90/13Hilfinger.pdf>. — 2010.
10. **Kim J.-S., Mitchell S., Kijek P., Tsume Y., Hilfinger J., Amidon G.L.** The suitability of an in situ perfusion model for permeability determinations: utility for BCS Class I biowaiver requests // *Molecular Pharmaceutics*. — 2006. — Vol. 3. — № 6. — p. 686–694.
11. **Kasim N.A., Whitehouse M., Ramachandran C., Bermejo M., Lennernäs H., Hussain A.S., Junginger H.E., Stavchansky S.A., Midha K.K., Shah V.P., Amidon G.L.** Molecular properties of WHO essential drugs and provisional biopharmaceutical classification // *Molecular Pharmaceutics*. — 2004. — Vol. 1. № 1. — p. 85–96.
12. **Yee S.** In vitro permeability across Caco-2 cells (colonic) can predict in vivo (small intestinal) absorption in man — Fact or myth // *Pharmaceutical Research*. — 1997. — Vol. 14. — № 6. — p. 763–766.
13. **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 // *Pharmaceutical Research*. — 2005. — Vol. 22. — № 1. — p. 11–23.
14. **Benet L., Amidon G.L., Barends D., Lennernäs H., Polli J.E., Shah V.P., Stavchansky S., Yu L. X.** Application of BDDCS to Predict Drug Disposition // *Pharmaceutical Research*. — 2008. — Vol. 52. — № 3. — p. 483–488.
15. **Arnal J., Gonzalez-Alvarez I., Bermejo M., Amidon G.L., Junginger H.E., Kopp S., Midha K.K., Shah V.P., Stavchansky S., Dressman J.B., Barends D.M.** Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Aciclovir // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. — 2008. — Vol. 97. — p. 5061–5073.
16. **Jantratid E., Strauch S., Becker C., Dressman J.B., Amidon G.L., Junginger H.E., Kopp S., Midha K.K., Shah V.P., Stavchansky S., Barends D.M.** Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Doxycycline hyclate // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. — 2009. — Vol. 99. — p. 1639–1663.
17. **Strauch S., Jantratid E., Dressman J.B., Junginger H.E., Kopp S., Midha K.K., Shah V.P., Stavchansky S., Barends D.M.** Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Mefloquine. Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). — 2010. — DOI 10.1002/jps.22249.
18. International Pharmaceutical Federation (FIP). 2009. Biopharmaceutics

Classification System (BCS). URL: <http://www.fip.org/bcs>. — 2010.

19. **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 // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. — 2004. — № 58. — p. 265–278.

20. **Amidon G.L., Lennerlas H., Shah V.P., Crison J.R.** A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability // *Pharmaceutical Research*. — 1995. — № 12. — p. 413–420.

Biopharmaceutical model for the assessment of generic interchangeability (their solubility, metabolism and elimination) (BDDCS)

G.V. Ramenskaya, I.E. Shohin, A.U. Savchenko, U.I. Kulinich, K.C. Davidova

Paper of Ramenskaya G.V., Shohin I.E., Savchenko A.Y., Kulinich J.I., and Davydova K.S. describes biopharmaceutical drug disposition classification system (BDDCS), developed by C.-Y. Wu and L. Benet in 2005 in order to extend list of drugs - potential biowaiver candidates. Metabolic rate, intestinal permeability and other biopharmaceutical properties relationship is described. BDDCS suitability for permeability determination is evaluated. Some Essential Medicines are classified according BDDCS. General tendencies of BDDCS application in pharmaceutical regulatory science and practice are proposed.

Key words: biopharmaceutical classification system (BCS), biopharmaceutical drug disposition classification system (BDDCS), permeability, biowaiver.