

## Місце та роль біофармацевтичної класифікаційної системи та використання її як інструменту при створенні біоеквівалентних твердих лікарських форм

С.М.Гурєєва

Центральна лабораторія дослідних та експериментальних робіт ПАТ «Фармак»  
Київ, Україна

У статті висвітлено місце та роль біофармацевтичної класифікаційної системи та використання її як інструменту при створенні біоеквівалентних твердих лікарських форм.

**Ключові слова:** біофармацевтична класифікаційна система, тверді лікарські форми промислового виробництва, кінетика вивільнення, динаміка вивільнення, біологічна доступність, терапевтична ефективність, фізико-хімічні властивості діючих речовин.

### ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Розробка оптимального складу та технології твердих лікарських форм, що забезпечують високий ступінь терапевтичної ефективності, є перспективними напрямками розвитку фармацевтичної галузі.

Впровадження в промислове виробництво нових твердих лікарських форм, а саме таблеток та твердих желатинових капсул з діючими речовинами різних класів біофармацевтичної класифікаційної системи, які поповнять асортимент лікарських засобів вітчизняного виробництва, що за своєю ефективністю та якістю не поступаються зарубіжним аналогам, зміцнять позиції національного фармацевтичного виробника як на внутрішньому, так і на зовнішньому ринку. Дослідження технологічних та біофармацевтичних властивостей діючих речовин у залежності від їх фізико-хімічних властивостей є актуальною науково-практичною проблемою, вирішення якої є необхідним для оптимізації фармацевтичних розробок, зокрема

твердих лікарських форм, оскільки добір якісного і кількісного складу допоміжних речовин також визначається фізико-хімічними властивостями активного фармакологічного інгредієнту (АФІ).

Метою дослідження було показати місце біофармацевтичної класифікаційної системи серед інших класифікаційних систем та її роль для наукових досліджень біофармацевтичних та технологічних аспектів розробки твердих лікарських форм у залежності від фізико-хімічних властивостей діючих та допоміжних речовин.

### РОЗВ'ЯЗАННЯ ПРОБЛЕМИ

У фармацевтичному секторі України здійснюється гармонізація законодавчої та нормативної бази з відповідними директивами і нормами Європейського Союзу. У процесі гармонізації знаходяться також вимоги до фармацевтичної розробки лікарських засобів, їх реєстрації та виробництва [4, 5].

На сучасному етапі розвитку фармацевтичної технології твердих лікарських форм подальшої актуальності набувають біофармацевтичні дослідження, що оптимізують розробки та добір модифікацій нових ефективних лікарських форм, а також ефективних дженериків, ґрунтуються на біофармацевтичній концепції у фармацевтичних розробках: модельних систем *in vitro*; тесту на розчинність АФІ; тестів динаміки та кінетики вивільнення діючих речовин з твердих лікарських форм; порівняльного аналізу вивільнення, біодоступності, біоеквівалентності, кореляційного аналізу кінетики вивільнення *in vitro* та *in vivo*.

У рамках біофармацевтичної концепції ліки розглядаються як діалектично цілісна специфічна фізико-хімічна система з обов'язковим ураху-

ванням впливу змінних чинників (фармацевтичних, фізіологічних, біохімічних), які набувають біологічного значення і впливають на ефективність ліків та формування їх біоеквівалентності.

Ефективність ліків може бути визначена лише при ретельному вивченні впливу як фармацевтичних, так і біологічних змінних чинників, кожний з яких зумовлює домінуючий вплив на окремих етапах «життя» препарату, починаючи зі створення та виробництва і закінчуючи раціональним використанням [1, 3].

Для оптимізації дослідження технологічних та біофармацевтичних показників діючих речовин у залежності від їх фізико-хімічних властивостей у фармації використовують класифікаційні системи лікарських препаратів (лат. *Classis* – розряд, клас + *facio* – роблю, розкладаю та ін., *systema* – ціле, складене з частин) – система супідрядних понять у певній сфері, яка використовується як засіб для встановлення зв'язків або орієнтації в різноманітних поняттях відповідних об'єктів, що виконують функцію «загальної мови» уніфікованого опису номенклатури ліків, присутніх на фармацевтичному ринку, з метою порівняння обсягу їх споживання на національному або міжнародному рівнях. Класифікаційні системи забезпечують порівняння стандартизованої та валідованої інформації про використання лікарського препарату (ЛП) з метою аудиту, визначення структури їх споживання, виявлення недоліків при використанні, ініціювання освітніх та інших спеціальних заходів (наприклад, класифікації побічних реакцій ЛП, вивчення структури споживання антибіотиків у різних регіонах або окремих країнах з метою посилення боротьби з антибіотикорезистентністю тощо), а також моніторингу кінцевих результатів цих заходів. У другій половині ХХ ст. ВООЗ було запропоновано декілька уніфікованих систематик ліків, позбавлених недоліків класифікацій, що застосовувались раніше. Вони поєднали декілька класифікаційних принципів: механізм дії ліків, показання до застосування та хімічну структуру присутнього АФІ [1, 8].

На сьогодні широко використовується анатомо-терапевтично-хімічна – АТХ (*Anatomical Therapeutic Chemical* – АТС) – класифікаційна система (к.с.) з метою одержання статистичних даних про споживання ліків на регіональному або міжнародному рівні, вивчення ринку ЛП, потреби їх виробництва, класифікації побічних реакцій ЛП та в інших випадках. За допомогою к.с. АТХ можна кодувати ЛП, визначати їх можливе використання в терапії, силу дії та склад. Відповідно до к.с. АТХ, усі ЛП поділя-

ються на основні групи п'яти рівнів залежно від їх дії на певний анатомічний орган або систему, а також від їх хімічних, фармакологічних, терапевтичних і хімічних властивостей [5, с.12]

Система АТХ не є виключно терапевтичною к.с. На всіх її рівнях АТХ-коди можуть надаватися відповідно до фармакологічних властивостей ЛП, де переважає механізм їх дії, що не завжди бажано, наприклад у разі антидепресантів. Деякі АТХ-групи ЛП поділяють на хімічні і фармакологічні групи (наприклад, АТХ-група J05A – противірусні препарати прямої дії; якщо нова лікарська речовина відповідає обом групам, перевагу віддають фармакологічній). АФІ, які посідають у к.с. однаковий четвертий рівень, не слід розглядати як еквівалентні за фармакотерапевтичною дією, оскільки особливості механізмів їх дії, терапевтичних ефектів, взаємодії з іншими ЛП та побічні реакції можуть відрізнятися. Інформація про ЛП за к.с. АТХ може бути надана на різних рівнях, наприклад від загальних статистичних даних використання усіх ЛП, які впливають на серцево-судинну систему (перший рівень), до показників за різними підгрупами (другий, третій та четвертий рівень) і використання окремих діючих речовин. Більш докладну інформацію можна отримати на нижчих (четвертому і п'ятому) рівнях. Більш високі рівні використовують тоді, коли необхідно порівняти обсяги споживання окремих груп ЛП або мати уявлення про тенденції споживання ЛП у різних терапевтичних (медичних) напрямках. (к.с. АТХ дозволяє виробити національну політику з регулювання ліків на ринку та активно впливати на якість надання фармакотерапії (правильне призначення ЛП, дозування, передбачення можливих взаємодій і побічних реакцій, врахування вікових, генетичних та інших особливостей стану пацієнта), моніторинг загального обсягу витрат ЛП, контроль результативності фармакотерапії тощо. Однак порівняння обсягу використаних ЛП та їх вартості в різних країнах неможливе без визначення кількісних обсягів споживання ЛП або обсягів певних АФІ. Із цією метою в 70-ті роки ХХ ст. була експериментально розроблена нова умовна одиниця виміру споживання ліків або «узгоджена добова доза», яка згодом була перейменована в «defined daily dose» (DDD) – «визначена добова доза». Цю одиницю визначають як середню підтримувальну дозу ЛП, що застосовується за його основним показанням у дорослих. Застосування цієї умовної одиниці виміру значно розширило можливості к.с. АТХ. У 1996 р. уніфікована к.с. АТС/DDD була рекомендована ВООЗ як міжнародний стандарт

при проведенні аналізу кількості споживання ЛП у різних країнах. З 2000 р. рекомендована в маркетингових дослідженнях ЛП на фармацевтичному ринку України (лист МОЗ України №1801.05/907 від 30.05.2000 р.). У світовій практиці використовується АТС-класифікація — анатомо-терапевтична і хімічна класифікація лікарських засобів. На сьогодні «золотим стандартом» у дослідженні лікарських засобів є АСТ/DDT-методологія, створена з метою надання статистичних даних про застосування лікарських засобів, рекомендованих ВООЗ, для проведення порівняльних аналізів на міжнародному фармацевтичному ринку з використанням єдиного інструментарію. АСТ/DDT методологія є свого роду міжнародною мовою у дослідженнях застосування лікарських засобів для покращення практики їх призначення та раціонального застосування, використовується як метод оцінки раціональності медикаментозного призначення [1, 5].

Норвезькі вчені сумісно з британськими та ірландськими колегами розробили нову одиницю вимірювання, яка спочатку отримала назву «agreed daily dose» (U.Bergam et al.) — «узгоджена добова доза», а потім була перейменована в DDT — «встановлена добова доза». DDT — це розрахована середня підтримуюча добова доза лікарського засобу, використовуваного за основним призначенням для дорослих, що не є тотожною середній призначеній добовій дозі, визначеній на основі вибірки призначень для лікування певної патології.

АТС-класифікація ґрунтується на EPhMRA-класифікації, в якій використовуються прикладні дані світової дослідницької організації «IMS» з метою отримання статистичних результатів досліджень ринку лікарських засобів, модифікованих і розширених. Існують технічні відмінності між цими двома системами, тому неможливо здійснити пряме порівняння даних, отриманих за допомогою двох систем. Підпорядкування лікарського засобу АСТ-класифікації здійснюється за двома критеріями: нові хімічні речовини та біологічні препарати. У світовій практиці також використовуються ветеринарна АТС-класифікація (АТСvet) та неофіційна система для препаратів на рослинній основі — Herbal АТС для систематизації рослинних препаратів [5].

Біофармацевтична класифікаційна система (BCS) враховує взаємозв'язок трьох показників: розчинність діючої речовини препарату, розчинення його лікарської форми і ступінь проникнення АФІ з кишечника при пероральному використанні в системний кровообіг [2].

Відповідно до BCS, усі лікарські речовини поділяють на чотири класи в залежності від розчинності в біологічних рідинах і проникності через біологічні мембрани в шлунково-травному тракті при пероральному прийомі.

До першого (I) класу BCS належать діючі речовини з високою розчинністю і проникністю, відрізняються високими показниками всмоктуваності та біодоступності.

До другого (II) класу BCS належать діючі речовини, що характеризуються низькою розчинністю, але високою проникністю через біологічні мембрани, відрізняються оптимальними показниками всмоктуваності та біодоступності.

Третій (III) клас BCS об'єднує діючі речовини з високою розчинністю, але низькою проникністю через біологічні мембрани, які відрізняються обмеженою всмоктуваністю та біодоступністю.

До четвертого (IV) класу належать діючі речовини з низькою розчинністю і низькою проникністю, які відрізняються проблемністю щодо всмоктуваності та біодоступності.

Фізико-хімічні та технологічні властивості діючих речовин є визначальними характеристиками при здійсненні добору оптимального складу нових ефективних і доступних лікарських форм, а також удосконаленні якості виробництва вже відомих лікарських форм, які відрізняються оптимальним життєвим циклом на світовому і вітчизняному фармацевтичному ринку.

Вплив фармацевтичних факторів на терапевтичну ефективність лікарської форми є науково доведеним. Під час експериментів було підтверджено вплив на активність лікарських речовин їх фізичного стану: ступеня подрібнення, розчинності, поліморфізму та інших фармацевтичних факторів. Сучасні способи прогнозування термінів придатності ліків у більшості випадків ґрунтуються на розпаді діючих речовин. Використовуючи фізико-хімічні фактори, що уповільнюють хімічні реакції (температура, рН, світло, вологість і т. ін.), можна протягом короткого терміну перевірити зміни, яким піддаються діючі речовини в процесі зберігання [1, 2].

Особливий вплив на терапевтичну ефективність лікарських препаратів здійснюють фармацевтичні фактори, які включають п'ять груп: хімічна модифікація лікарської речовини (сіль, кислота, наявність ефірних зв'язків, комплексні сполуки); фізико-хімічний стан лікарської речовини (форма кристалу, розміри частинок, наявність або відсутність заряду на їх поверхні і т. д.); допоміжні речовини, їх природа, кількість; вид лікарської форми і шляхи введення; фармацевтична технологія [3, 9].

На нашу думку, поряд із зазначеними факторами необхідно виділити взаємодію діючих та допоміжних речовин, що входять до складу лікарської форми, та їх вплив на терапевтичну ефективність лікарської форми, динаміку вивільнення діючої речовини, її біодоступність та біоеквівалентність.

Природа допоміжних речовин, обумовлена їх фізико-хімічними властивостями, є значущим біофармацевтичним фактором, що визначає технологічні прийоми, стадії технологічного процесу твердих лікарських форм та впливає на їх терапевтичну ефективність.

Дослідження показали, що стійкі уявлення про допоміжні речовини як індіферентні формоутворювачі потребують перегляду. Допоміжні речовини здатні як підвищувати, так і знижувати активність діючих речовин або змінювати характер їх дії. Ретельний фізико-хімічний аналіз системи «лікарська речовина — допоміжна речовина» доводить, що взаємний вплив цих двох компонентів ліків настільки різноманітний, що потребує розгляду фармакологічної дії лікарського препарату в цілому, а не тільки діючої речовини. [8].

Грегорі Тооренс, вивчаючи особливості процесу таблетування, фізико-хімічні властивості діючих і допоміжних речовин і проблеми, що виникають у процесі прямого пресування, сухої грануляції, специфіку роботи на різних таблет-пресах, фактори впливу на якість порошкованих субстанцій, особливу увагу відводить технології сухого гранулювання, яка дозволяє скоротити витрати і підвищити ефективність технологічного процесу. Зокрема, для отримання рівномірних сумішей і розмірів фракцій можна використовувати вальцювання — найбільш економічний спосіб досягнення оптимальної плинності. Для прліпшення якості допоміжної речовини при вальцюванні на FMS Biopolimer розроблено Avicel® DG — синергічну комбінацію двох фармацевтичних допоміжних речовин: 75% мікрокристалічної целюлози (МСС) і 25% безводного дикальцію ортофосфату (ДСРА). Волога дисперсія і сушка розпиленням кристалічної і ДСРА призводить до одноразової фізичної комбінації, яку неможливо досягти з використанням традиційного сухого змішування, субстанція Avicel® DG є менш гігроскопічною і володіє кращою здатністю до повторного пресування, знижує ризики надмірного пресування, скорочує час дезінтеграції [6].

Сучасні підходи до вивчення нових допоміжних речовин, які використовуються при створенні лікарських препаратів, зумовлюють за-

стосування в процесі фармацевтичної розробки комплексу фізико-хімічних та аналітичних методів вивчення технологічних та біофармацевтичних параметрів твердих лікарських форм.

За допомогою нового методу гранулювання плавленням без використання розчинника, здійснюваного в обертаючому реакторі, отримано гранулят, вивільняючий активний інгредієнт (ізоніазид, теофілін, саліцилову кислоту) з більшою швидкістю при рН 5-7,5, ніж при рН 1-5. Оболонкою цього грануляту служить суміш гідрогенізованої рицинової олії і вищих жирних кислот. Відмічено, що найкраща покриваюча технологічна ефективність досягається за допомогою стеаринової кислоти, вміст якої не повинен перевищувати 30%. Встановлено, що коефіцієнт проникності, обчислений на основі даних з розчинності, зменшується при подовженні вуглеводневого ланцюга вищих жирних кислот, що пояснюється різницею у швидкості вивільнення вищих жирних кислот з плівкоутворюючого покриття, до складу якого входять гідрогенізована рицинова олія і вищі жирні кислоти. При визначенні залежності розчинності від рН розчинного середовища показано, що розчинність мало змінюється в кислому середовищі (рН 1,2-5), але експоненціально збільшується зі збільшенням рН вище 5,5. Запропоновано емпіричне рівняння, яке дозволяє прогнозувати швидкість розчинення грануляту в нижніх відділах кишківника (Японія, Pharmaceutics Research Lab.) [10].

Термодинамічні параметри та гідратаційна здатність у значній мірі характеризують технологічні властивості діючих і допоміжних речовин, а також вміст у їх складі допоміжних речовин мікроелементів, які можуть впливати на властивості лікарської форми. Для вивчення гідратаційної здатності та вмісту води в допоміжних речовинах використовують хімічний метод із застосуванням реактиву К. Фішера та метод ізотермічної сушки досліджуваних речовин при 105°C у термошафі протягом 2 годин. Дослідження гігроскопічності лактози-таблетози 80 (Meggle, Німеччина), лактози 80 м (Meggle, Німеччина), мікроцелюлози 101-200 (Limited, Індія) у діапазоні відносної вологи від 3% до 98% здійснювали методом побудови ізотерм сорбції парів води при кімнатній температурі. При вивченні термодинамічних параметрів науковці використовують диференційно-скануючий калориметр марки «ДСМ-10» (Росія) в режимі постійного нагрівання зі швидкістю 8 град./хв. у статичній атмосфері повітря і в потоку азоту. Для отримання ліофілізованих зразків використовують апарат ліофільної суш-

ки «Edvars» (Англія). Склад мікроелементів у допоміжних компонентах вивчають методом атомно-абсорбційної спектроскопії (ААС) на атомно-абсорбційному спектрофотометрі модель «МГА-915». Порівняльний аналіз мікроелементів у допоміжних речовинах вперше проводили методом рентгено-флуоресцентної спектроскопії (РФС) на приладі «Спектроскан» (Росія). Лактоза 80 м і лактоза-таблетоза 80 стійкі до дії парів води і мають прямолінійну ділянку на ізотермах сорбції в діапазоні відносної вологості від 3% до 90%. Однак при тиску парів води, близькому до пружності насиченого пару, у зразках відбувається різке збільшення сорбційної вологості. Мікроцелюлоза при всіх значеннях пружності парів є більш гігроскопічною і вбирає більшу кількість вологості, ніж зразки лактози. Термограми вказаних допоміжних речовин відрізняються ендотермічними ефектами відповідно до вмісту вологості. Мікроелементний склад досліджуваних допоміжних речовин у межах допустимих норм [7].

При створенні нового лікарського засобу з діючою субстанцією одним з критичних моментів є маскування неприємного смаку. У фармацевтичній промисловості — це створення біофармацевтичної системи, яка включає комплексну взаємодію діючої речовини і допоміжних, яка блокуватиме або знижуватиме проникність субстанції та її контакт зі смаковими рецепторами в ротовій порожнині. Тому для корекції смаку і запаху діючих речовин у таблетованих лікарських формах також широко використовують знаходять допоміжні речовини — підсолоджувачі та ароматизатори [6].

## ВИСНОВКИ

Фізико-хімічні властивості діючих речовин є визначальним фактором відбору комплексу допоміжних речовин, оптимізації технологічного процесу у фармацевтичній розробці твердих лікарських форм.

Біофармацевтична класифікаційна система є раціональним інструментом для розробки оптимального складу та обґрунтованого підбору допоміжних речовин у технології твердих лікарських форм для внутрішнього застосування.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Біофармацевтичний кластер при створенні ліків / І.М.Перцев, О.А.Рубан, Т.І.Тамм, Д.І.Дмитрієвський / Щотижневик «Аптека». — 2012. — №23 (844). — С. 8.
2. Головенко М.Я. Біофармацевтична класифікаційна система / М.Я.Головенко, О.П.Баула, І.Ю.Борисюк. — К.: 2010. — 300 с.
3. Кондратенко С.Н. Фармакокінетические факторы абсорбции лекарственных препаратов. — Дисс. докт. фарм. наук. — Москва, 2003. — 287 с.
4. Методичні рекомендації проведення порівняльних досліджень *in vitro* для підтвердження еквівалентності лікарських засобів у твердій дозованій формі системної дії. — Київ, 2007. — 43 с.
5. Сергієнко О., Топузієва Ю. Из первых уст: мировая практика обучения методологии АТС/DDT-классификации / Еженедельник «Аптека». — 2012. — №25 (846). — С. 12-13.
6. Современные технологии применения специальных вспомогательных веществ для твердых лекарственных форм // Фармацевтическая отрасль (Pharmaceutical Industry Review). — 2012. — №3 (32). — С. 22-23.
7. Современные подходы к изучению новых вспомогательных веществ, применяемых при таблетировании / Н.А.Поляков [и др.] // Хим.-фармац. ж. — 2012. — Т.46, №5. — С. 50-53.
8. Тенцова А.И. Биофармация — 50 лет в пути: развитие, перспективы, проблемы / А.И.Тенцова // Фармация. — 2012. — №3. — С. 3-4.
9. Фармацевтическая технология. Твердые лекарственные формы: учебное пособие / К.В.Алексеев, С.А.Кедик, Е.В.Блынская [и др.] Под редакцией С.А.Кедика. — М., 2011. — 662 с.
10. Maejima Toru, Osawa Takashi, Nakajima Kingo, Kobayashi Masao. Application of tumbling melt granulation (TMG) method for controlled enteric-release beads by coating mixture of hydrogenated castor oil and higher fatty acid // Chem. and Pharm. Bull. — 1997. — Vol. 45, №8. — P. 1332-1338.

**С.М.Гуреєва. Место и роль биофармацевтической классификационной системы и использование ее как инструмента при создании биоэквивалентных твердых лекарственных форм. Киев, Украина.**

**Ключевые слова:** биофармацевтическая классификационная система, твердые лекарственные формы промышленного производства, кинетика высвобождения, динамика высвобождения, биологическая доступность, терапевтическая эффективность, физико-химические свойства действующих веществ.

*В статье отражены место и роль биофармацевтической классификационной системы и использование ее как инструмента при создании биоэквивалентных твердых лекарственных форм.*

**S.M. Gureeva. Place and role of biopharmaceutical classification system and its using as in instrument at creation of bioequivalent hard medicinal forms. Kyiv, Ukraine.**

**Key words:** biopharmaceutical classification system, hard medicinal forms of industrial production; kinetics of freeing; dynamics of freeing; biological availability, therapeutic efficiency, physical and chemical properties of operating substances.

*In the article a place and role of the biopharmaceutical classification system and use of her are reflected as an instrument at creation of bioequivalent hard medicinal forms.*

*Надійшла до редакції 16.07.2012 р.*