

Biofarmaceutski sistem klasifikacije (BSK) kao osnova za selektivni pristup ispitivanju biološke raspoloživosti/biološke ekvivalentnosti (BR/BE) farmaceutskih preparata

**Marija Petronijević*, Milena Pokrajac,
Branislava Miljković, Katarina Vučićević**

Institut za farmakokinetiku, Farmaceutski fakultet,
Univerzitet u Beogradu, Vojvode Stepe 450, Poštanski fah 146, Beograd

Kratak sadržaj

U osnovi ispitivanja, koja proizvođač sprovodi tokom razvoja formulacije farmaceutskog preparata u cilju dokazivanja efikasnosti i bezbednosti, nalazi se ispitivanje biološke raspoloživosti (BR), odnosno relativne biološke raspoloživosti/biološke ekvivalentnosti (BE) preparata. Tradicionalni pristup ovom ispitivanju podrazumeva strogo kontrolisano, skupo i dugotrajno *in vivo* ispitivanje u ljudi. Razvojem biofarmaceutskog sistema klasifikacije (BSK) i procenom resorpcije lekovitih supstanci na osnovu njihove rastvorljivosti, permeabilnosti kroz membrane i brzine rastvaranja iz farmaceutskog preparata, proširene su mogućnosti za sagledavanje *in vivo* ponašanja lekova i postavljena osnova za savremeni, selektivni pristup ispitivanju BR/BE. Za proizvođače je od posebne važnosti upotreba BSK-a u postavljanju kriterijuma za *oslobađanje* konvencionalnih preparata od ispitivanja BR/BE (*waiver of BA/BE studies*), sa ciljem uštede vremena i novca u procesu razvoja leka. Ovi kriterijumi su poslednjih godina predmet brojnih stručnih rasprava i u bliskoj budućnosti očekuje se da će regulatorne agencije razmotriti predloge za izmene u regulativi zasnovane na rezultatima iz prakse. Usvajanjem nekih od njih, BSK bi dobio još veći značaj kao moćno sredstvo u procesu razvoja lekovite supstance i farmaceutskih preparata.

Ključne reči: biofarmaceutski sistem klasifikacije (BSK),
biološka raspoloživost (BR), biološka ekvivalentnost (BE).

* adresa za korespondenciju: marijap@pharmacy.bg.ac.yu

Uvod

U toku razvoja formulacije farmaceutskog preparata od farmaceutske industrije se očekuje sprovođenje niza kliničkih ispitivanja u cilju dokazivanja efikasnosti i bezbednosti tog preparata i dostavljanje neophodne dokumentacije o kvalitetu regulatornim organima. Proces razvoja formulacije u cilju postizanja optimalnog rešenja može da zahteva veoma mnogo vremena i novca.

Osnovu ispitivanja tokom razvoja formulacije predstavlja ispitivanje biološke raspoloživosti (*BR*), odnosno biološke ekvivalentnosti (*BE*) preparata. Da bi novi lek bio registrovan, neophodna su opsežna farmakokinetička i ispitivanja *BR* pod različitim uslovima, dok se kod generičkih preparata vrši procena *BE* u odnosu na odgovarajući referentni preparat [1,2]. Informacija o *BR/BE* neophodna je u cilju utvrđivanja terapijske efikasnosti farmaceutskog preparata, odnosno terapijske ekvivalentnosti dva preparata (test i referentnog) koji su farmaceutski ekvivalentni ili farmaceutski alternativni.

Nekada je svaka promena u formulaciji preparata morala biti propraćena ispitivanjem *BR/BE* kojim bi se sa sigurnošću utvrdilo da se „nova” formulacija *in vivo* ponaša slično „staroj”. Ovakav zahtev je odlagao marketinške aktivnosti i uvećavao uloženo vreme i novac u procesu razvoja formulacije. Danas se proizvođači rukovode postojećim regulatornim uputstvima, koja preciznije definišu slučajeve kada je ispitivanje *BR/BE* neophodno sprovesti i kada su potrebe za njim umanjene, odnosno daju mogućnost proizvođaču da za lekove određenih karakteristika *in vitro* testovima predvide *in vivo* odgovore, uspostavljanjem *in vitro/in vivo* korelacije (*IVIVC*). Ta uputstva [3-7] sadrže principe biofarmaceutskog sistema klasifikacije - *BSK* (*The Biopharmaceutics Classification System - BCS*) razvijenog sredinom devedesetih od strane Gordon L. Amidon-a i saradnika [8].

Poslednjih godina na brojnim skupovima se iznose mišljenja da su neke definicije i zahtevi u pomenutim uputstvima previše strogi sa biološki relevantnog aspekta. Takvo mišljenje je podržano i određenim rezultatima ispitivanja, pa su objavljeni brojni radovi od kojih se očekuje da će biti smernica regulatornim agencijama prilikom dalje revizije postojećih propisa [9-21].

U ovom radu sagledane su, u svetlu važećih propisa, karakteristike savremenog pristupa ispitivanju *BR/BE* farmaceutskog preparata i ukazano je na (ne)opravdanosti određenih faktora ograničenja.

Biološka raspoloživost (*BR*) i biološka ekvivalentnost (*BE*) lekova

Dokumentacija koja se prilaže pri podnošenju zahteva za registraciju *preparata nove lekovite supstance, novog farmaceutskog oblika, novog (višeg) doznog oblika* (ako je kinetika leka nelinearna) i/ili *paralelnog preparata*, neophodno je da sadrži i rezultate ispitivanja *BR*, odnosno *BE* [1]. Pojam *BR/BE* definisan je od strane više svetski značajnih organizacija: Američke uprave za hranu i lekove (*Food and Drug Administration-FDA*), Evropske agencije za registraciju lekova (*The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products-EMEA*), kao i Svetske zdravstvene organizacije (*World Health Organization-WHO*). U ovom radu data je definicija *BR/BE*, koja objedinjuje ove predloge i najviše je u upotrebi na međunarodnom nivou: *BR* je stepen u kome i brzina kojom aktivni prncip ili terapijska celina (lek i aktivni metabolit) iz farmaceutskog preparata postaju raspoloživi na mestu delovanja leka, ili u biološkoj tečnosti koja odražava raspoloživost na mestu delovanja. Upoređenje stepena i brzine resorpcije ispitivanog (test) preparata sa stepenom i brzinom resorpcije tzv. standarda (referentnog preparata) primenjenog istim putem kojim i ispitivani preparat, naziva se relativna, komparativna *BR* ili *BE* [1].

Ispitivanje *BR/BE* se izvodi jednim od sledećih preporučenih pristupa [3,6]:

a) farmakokinetička (FK) studija

To je prioritetan pristup. Izvodi se kod zdravih dobrovoljaca (obično homogena grupa od 18-24 ispitanika) pod strogo definisanim i kontrolisanim uslovima [22]. Uvek kada je moguće, prati se lekovita supstanca u krvi (alternativno se prati kumulativno izlučivanje urinom) i na osnovu profila koncentracija u funkciji vremena definiše se oslobađanje lekovite supstance iz preparata i određuju se *FK* parametri koji opisuju proces resorpcije, a dodatno daju informacije o mogućim presistemskim/sistemskim promenama lekovite supstance nakon oslobađanja iz preparata.

b) farmakodinamička (FD) studija

Vrši se merenjem *FD* efekta, koji je precizno merljiv, a kada lekovita supstanca ne može pouzdano da se prati i meri u biološkoj tečnosti.

c) klinička studija

Nedovoljno je osetljiva i primenjuje se samo kada nisu mogući prethodni pristupi ispitivanju *BR/BE*.

d) in vitro ispitivanje

In vitro testovima se po definiciji ne ispituje *BR/BE*, ali pod određenim okolnostima *in vivo* kvalitet preparata može biti dokumentovan *in vitro* pristupom. Propisima su dati kriterijumi za oslobađanje preparata od ispitivanja *BR/BE* i potvrđivanje njihovog *in vivo* kvaliteta *in vitro* testom brzine rastvaranja. Prema važećim propisima to su preparati za peroralnu upotrebu koji sadrže veoma rastvornu i veoma permeabilnu lekovitu supstancu koja se brzo rastvara iz preparata. Preporuke ukazuju proizvođaču na mogućnost da obezbede *in vitro* testom brzine rastvaranja (*dissolution test*) ne samo kontrolu kvaliteta proizvoda, već i predviđanje *in vivo* sudbine preparata. Ovakav pristup ispitivanju *BR/BE* omogućen je upravo razvojem *BSK*-a, a zahtevi i definicije u ovoj oblasti, koje navode važeći propisi, predmet su brojnih rasprava poslednjih godina .

Biofarmaceutski sistem klasifikacije (*BSK*)

BSK je razvijen kao osnova za utvrđivanje mogućnosti uspostavljanja *IVIVC* i procenu resorpcije lekovitih supstanci polazeći od njihovih fundamentalnih karakteristika fiziološkog značaja - *rastvorljivost* i *permeabilnost kroz biološku membranu* [8]. Ovim karakteristikama, kao ključnim faktorima u kontroli procesa resorpcije, determinisana je podela lekovitih supstanci u 4 grupe i objašnjeno kada se može očekivati zadovoljavajuća *IVIVC* (Tabela I).

Lekovitu supstancu karakteriše *visoka rastvorljivost* ako se njena najveća terapijska doza rastvara u zapremini vode od 250 mL pri pH vrednosti u rasponu 1-7,5 [4-6,9]; u suprotnom, pripisuje joj se *niska rastvorljivost*. Vrednost zapremine od 250 mL postavljena je za graničnu na osnovu tipičnih protokola ispitivanja *BR/BE*, prema kojima dobrovoljci u uslovima gladovanja uzimaju preparat sa čašom vode (oko 250 mL).

Lekovitu supstancu karakteriše *visoka permeabilnost* ako se ustanovi da je stabilna u gastrointestinalnom traktu (*GIT*) i da je stepen resorpcije primenjene doze $\geq 90\%$, određivanjem masenog balansa ili u poređenju sa intravenski primenjenom referentnom dozom [4,5,9].

Tabela I Biofarmaceutski sistem klasifikacije (*BSK*) i očekivana *in vitro/in vivo* korelacija (*IVIVC*) za konvencionalne preparate

Table I Biopharmaceutical Classification System (*BCS*) and expected *in vitro/in vivo* correlation (*IVIVC*) for Immediate Release Products (*IRP*)

GRUPA	RASTVORLJIVOST	PERMEABILNOST	IVIVC
I	Visoka	Visoka	Da, ako je brzina rastvaranja lekovite supstance manja od brzine pražnjenja želuca, u suprotnom ograničena ili je nema
II	Niska	Visoka	Da, osim za preparate sa visokom dozom lekovite supstance
III	Visoka	Niska	Ograničena ili je nema
IV	Niska	Niska	Ograničena ili je nema

Grupa I – *Visoka rastvorljivost / Visoka permeabilnost*

To je grupa lekovitih supstanci (npr. metoprolol), koje se resorbuju u visokom stepenu, a ograničavajući faktor za brzinu resorpcije je brzina rastvaranja leka ili brzina pražnjenja želuca (kada se lek veoma brzo rastvara). Kada se *in vivo* lek veoma brzo rastvara iz konvencionalnog preparata u poređenju sa brzinom pražnjenja želuca, izvođenje *in vivo* ispitivanja (slično peroralnim rastvorima) nije neophodno, pod uslovom da je potvrđeno da pomoćne materije iz preparata ne utiču značajno na resorpciju aktivnog principa. To znači da je za ovu grupu dovoljno preporučenim *in vitro* testovima demonstrirati dovoljno veliku brzinu rastvaranja lekovite supstance iz preparata kao pokazatelj *in vivo* rastvaranja i na tome zasnovati zaključak o *in vivo* ponašanju, odnosno osloboditi preparat od ispitivanja *BR/BE*. [4,6,9,10].

Grupa II – *Niska rastvorljivost / Visoka permeabilnost*

Brzina resorpcije ovih lekovitih supstanci (npr. fenitoin) je ograničena brzinom njihovog rastvaranja i obično se resorbuju sporije od I grupe. Svi faktori koji mogu da utiču na brzinu rastvaranja (faktori formulacije i faktori *GIT*-a) mogu da menjaju i resorpciju. Od posebne važnosti je definisanje medijuma i metode za *in vitro* ispitivanje brzine rastvaranja i uspostavljanje *in vitro/in vivo* korelacije [7,11,12].

Grupa III – Visoka rastvorljivost / Niska permeabilnost

Za ovu grupu (npr. cimetidin) ograničavajući faktor za proces resorpcije je permeabilnost lekovite supstance. I brzina i stepen resorpcije može veoma da varira, ali ako je brzina rastvaranja dovoljno velika, tj. ako se 85% lekovite supstance rastvara za manje od 15 minuta, ova varijabilnost potiče prvenstveno od *GIT* tranzita, sadržaja lumena i permeabilnosti membrane, a ne od faktora formulacije preparata [7,13].

Grupa IV – Niska rastvorljivost / Niska permeabilnost

Sa ovom grupom (npr. furosemid) javljaju se teškoće pri razvoju formulacije terapijski efikasnih peroralnih farmaceutskih oblika i podleže *in vivo* ispitivanju.

BSK je zajedno sa karakteristikama *in vitro* testa brzine rastvaranja lekovite supstance iz preparata obuhvaćen regulativom [4-7] i predstavlja značajan vodič farmaceutskoj industriji. Danas je velika pažnja usmerena na ispitivanja uticaja hrane na rezultate ispitivanja *BR/BE*, fiksnih kombinovanih preparata, razvoj *in vitro* metoda, ispitivanja *BR/BE* preparata sa modifikovanom brzinom oslobađanja, itd. kojima se teži doprinosu razvoja postavljenog *BSK* koncepta. Za proizvođače je od posebne važnosti upotreba ovog sistema u postavljanju kriterijuma za *oslobađanje* konvencionalnih preparata od ispitivanja *BR/BE*, sa ciljem uštede vremena i novca u procesu razvoja leka. Rezultati dobijeni analizom biofarmaceutskih karakteristika lekovitih supstanci sa liste esencijalnih date od strane *WHO* pokazali su da od 123 lekovite supstance formulisane kao *IRP* za peroralnu primenu čak više od pola može biti oslobođeno od ispitivanja *BR/BE* [23, 24].

***BSK* u međunarodnim regulatornim propisima za oslobađanje preparata od *in vivo* ispitivanja**

BSK je uključen u regulatorne procese najpre *FDA* dokumentom *IR Solid Oral Dosage Forms: Scale-Up and Post Approval Changes* [7]. Kasnije objavljene preporuke na američkom [4] i evropskom prostoru [6] produbljuju uključivanje *BSK*-a u regulatorne propise.

Prema važećim propisima [4-7], kriterijumi koje treba zadovoljiti da bi farmaceutski preparat mogao biti oslobođen od *in vivo* ispitivanja su:

- 1) lekovita supstanca treba da je *visoke rastvorljivosti* i *visoke permeabilnosti*, tj. iz grupe I po *BSK*-u;

- 2) preparat treba da je formulisan tako da odmah oslobađa aktivni princip, tj. u konvencionalnom obliku (*IRP*)¹;
- 3) *IRP* treba da omogući brzo rastvaranje lekovite supstance. To znači da se za 30 minuta rastvori 85% od ukupne količine lekovite supstance primenom propisane aparature u zapremini od 900 mL ili manje u svim propisanim vodenim medijumima [kiseli medijum - 0,1M HCL ili veštački želudačni sok (*simulated gastric fluid - SGF*) bez enzima; pufer pH=4,5 i pufer pH=6,8 ili veštački crevni sok (*simulated intestinal fluid - SIF*) bez enzima]. Za oslobađanje od *in vivo* ispitivanja, ispitivani i referentni preparat treba da pokažu slične profile brzine rastvaranja pod definisanim uslovima. Profili brzine rastvaranja se porede izračunavanjem faktora sličnosti f_2 . Kada je $f_2 \geq 50$, profili se mogu smatrati sličnim. Kada se lekovita supstanca iz oba preparata rastvara veoma brzo, tj. 85% ili više u toku 15 minuta u sva tri medijuma, onda se profili brzine rastvaranja mogu smatrati sličnim i bez izračunavanja faktora f_2 ;
- 4) lekovita supstanca ne sme da ima mali terapijski indeks;
- 5) pomoćne materije upotrebljene u farmaceutskom obliku trebalo bi da budu prethodno odobrene regulatornim propisima. Količina u kojoj su zastupljene u preparatu treba da je u skladu sa njihovom funkcijom. Zbog nepredvidivosti mogućih uticaja, primena velikih količina određenih pomoćnih materija (npr. osmotski aktivnih supstanci), kao i upotreba novih pomoćnih materija, zahteva dodatnu dokumentaciju;
- 6) lekovita supstanca mora da bude stabilna u *GIT*-u i ne sme da se resorbuje u usnoj duplji.

Jedno od značajnih pitanja koje se postavlja je mogućnost i opravdanost izmena određenih definicija po *BSK*-u, a time i zahteva postavljenih regulatornim propisima [9,10,14-16].

¹ Preparati sa modifikovanom brzinom oslobađanja (*Modified Release Preparation-MRP*), zbog specifičnosti u formulaciji, obuhvaćeni su posebnim regulatornim aktima. U ovoj oblasti postoji više otvorenih i neusaglašenih pitanja, a mogućnosti za oslobađanje od ispitivanja *BR/BE* su u mnogo većoj meri ograničene.

Da li su *BSK* kriterijumi previše strogi?

Kao što je već istaknuto, da bi lekovita supstanca bila okarakterisana visokom rastvorljivošću po *BSK*-u, neophodno je da se njena najveća terapijska doza rastvara u 250 mL ili manje vodenog medijuma pH vrednosti u rasponu od 1-7,5. Smatra se, međutim, da je ovo vrlo strog zahtev i verovatno neopravdan, posmatrano sa fiziološkog aspekta. Naime, pod uslovima gladovanja pH raspon u *GIT*-u varira od 1,4-2,1 u želucu; 4,9-6,4 u duodenumu; 4,4-6,6 u jejunumu i 6,5-7,4 u ileumu, a vreme za koje lek stigne u ileum je oko 85 minuta [10]. Ako se lekovita supstanca brzo rastvara, tj. 85% u toku 30 minuta, znači da kada dospe u ileum, već je u obliku rastvora. Polazeći od ovog zapažanja, predlaže se redefinisane pH raspona za rastvorljivost sa 1-7,5 na raspon 1-6,8 [10,15-17].

Potreba za izmenom ovog kriterijuma ogleda se naročito na primeru kiselih, visoko permeabilnih lekovitih supstanci, kao što su nesteroidni antiinflamatorni lekovi (*NSAIL*). Ovi lekovi su svrstani u II grupu poštujući kriterijume *BSK*-a, iako se *in vivo* ponašaju kao grupa I, pokazujući visoku apsolutnu *BR* (90% ili više). Naime, *NSAIL* zbog kiselog karaktera pokazuju visoku rastvorljivost u distalnom delu tankog creva (pri višim pH vrednostima) i tu podležu resorpciji u visokom stepenu. Kako je najznačajnije mesto za resorpciju tanko crevo, predlaže se da se rastvorljivost kiselih lekovitih supstanci utvrđuje pri $pH > 5$ (jer ona ima *in vivo* značaj), te stoga da se razmotri uvođenje kategorije *srednje rastvorljivosti* za visoko permeabilne lekovite supstance koje jonizuju pri određenom pH iz raspona fizioloških vrednosti [10, 16-19].

Takođe, otvoreno je pitanje vrednosti zapremine od 250 mL, koja je određena kao granična polazeći od toga da ispitanik u *in vivo* ispitivanju uzima preparat sa čašom vode (250 mL). Posmatrajući tok i brzinu *in vivo* rastvaranja, zapaža se da je i ovde postavljen strog, ograničavajući zahtev. Fiziološka zapremina tečnosti u tankom crevu varira od 50 do 1100 mL, uz prosečnu vrednost od 500 mL u uslovima gladovanja [10]. Ipak, zbog velike varijabilnosti ove zapremine, još uvek su neusaglašena mišljenja oko vrednosti koju bi trebalo uzeti kao graničnu za *BSK* kriterijum [10,15,17-19].

Prema gore navedenoj definiciji, zanemaruje se efekt žučnih soli i micelarne solubilizacije. U kritičkom osvrtu na tu činjenicu, predlaže se upotreba medijuma koji bi više odgovarali fiziološkoj sredini i pouzdanije simulirali uslove u tankom crevu u stanju gladovanja i posle obroka [15-20].

I drugi kriterijumi, kao npr. stvarna brzina rastvaranja (*intrinsic dissolution*), mogli bi se iskoristiti u *BSK*-u u cilju poboljšanja njegove funkcionalnosti. Određivanje ovog parametra predlaže se kada rastvorljivost lekovite supstance ne može tačno da se odredi. Stvarna brzina rastvaranja

definiše se kao brzina rastvaranja same ispitivane supstance pri uslovima rastvaranja koji podrazumevaju konstantnu površinu čvrste faze i predstavlja karakteristiku materijala u čvrstom stanju [10,15,18].

Kada je reč o klasifikaciji na osnovu *permeabilnosti* lekovite supstance, postoje kritička mišljenja o definisanosti i ovog kriterijuma. Smatra se da je zahtev da se supstanca resorbuje u frakciji $\geq 90\%$ da bi bila klasifikovana kao *visoko permeabilna*, previše strog, imajući u vidu da su eksperimentalno određene frakcije resorpcije za lekovite supstance koji se potpuno ili skoro potpuno resorbuju često manje od 90%. Stoga se predlaže da granična vrednost u definisanju *visoke permeabilnosti* bude 85%, ali do usvajanja takvog predloga očekuju se dodatni argumenti i detaljnija obrazloženja [10,15,16]. Analogno kategoriji *srednja rastvorljivost*, predlaže se uvođenje kategorije *srednja permeabilnost* (lekovi čiji je stepen resorpcije u rasponu 40-85%) u cilju uspostavljanja razlike u zahtevima za lekove koji se npr. resorbuju u frakciji od 89% i onih koji se resorbuju u frakciji od samo 1 % [10,15,17].

Preporučene metode za određivanje permeabilnosti takođe su izložene kritičkoj analizi. Osim rasprava o karakterizaciji metode kojom se određuje permeabilnost (grafički prikaz frakcije resorbovanog leka u funkciji permeabiliteta), na budućim stručnim skupovima očekuje se usklađivanje stavova o lekovitim supstancama koje u *in vitro* modelima za ispitivanje permeabilnosti pokazuju značajan efluks posredovan proteinima transporterima. Razlike u *in vitro* i *in vivo* rezultatima i podeljena stručna mišljenja zahtevaju dodatna istraživanja u ovoj oblasti [10,15].

U diskusijama na temu ispitivanja brzine rastvaranja lekovite supstance iz preparata (*dissolution test*), izneti su stavovi da bi kriterijum za definisanje brzog rastvaranja lekovite supstance iz preparata trebalo proširiti sa 85% od ukupne količine supstance u toku 30 minuta na 85% u toku 60 minuta [15-17], posebno kada je reč o lekovima koji se primenjuju uz obrok. Takođe, kritika je upućena i na zahteve pri tumačenju sličnosti dva profila brzine rastvaranja, ističući da bi se dva profila mogla smatrati sličnim ako se 85% supstance rastvori u toku 30 (a ne 15 minuta), bez izračunavanja faktora sličnosti (f_2). Posebna pažnja u diskusiji o ispitivanju brzine rastvaranja lekovite supstance iz preparata, ipak, posvećena je izboru adekvatnog medijuma koji bi najbolje simulirao *in vivo* uslove.

Mogućnost za oslobađanje lekova II grupe od ispitivanja *BR/BE*

Racionalna osnova za razmatranje ove mogućnosti ogleda se u karakteristikama II grupe po *BSK*-u. Resorpcija lekovite supstance je u

najvećem stepenu ograničena procesom njenog *in vivo* rastvaranja. Ako se *in vivo* rastvaranje može proceniti *in vitro* ispitivanjem, onda se kvalitet *BR/BE* preparata može proceniti uspostavljenom *IVIVC* [10]. Ipak, problemi se javljaju na nivou izbora, razvoja i procene *in vitro* metode, zbog složenosti *in vivo* procesa kojima podležu lekovite supstance II grupe.

Pri razmatranju rastvorljivosti kao ograničavajućeg faktora procesa resorpcije za ovu grupu lekova, značajni su mnogi gore navedeni nedostaci definisanja samog kriterijuma za rastvorljivost kao razlozi zbog kojih lekovite supstance II grupe prema važećim propisima nisu uzete u razmatranje za oslobađanje od ispitivanja *BR/BE*. To je od posebne važnosti za kisele/bazne supstance, kojima se usled jonizacije pri odgovarajućoj pH vrednosti, značajno menja rastvorljivost duž *GIT*-a [15,18,19], o čemu je bilo reči na primeru *NSAIL*.

S obzirom na *nisku rastvorljivost* lekovitih supstanci II grupe i značaj rezultata *in vitro* ispitivanja brzine rastvaranja za izvođenje daljih zaključaka, potrebno je obratiti više pažnje pri definisanju uslova za izvođenje ovog testa u pokušaju da se što potpunije imitira *in vivo* okruženje [10,15,18,19]. Tako se zapaža da postojeće preporuke da medijumi u *in vitro* ispitivanju brzine rastvaranja budu vodeni rastvori odgovarajućih pufera, odnosno *SGF* i *SIF*, zanemaruju prisustvo žučnih soli, koje su prisutne i u uslovima gladovanja. Ovo nije od značaja za lekovite supstance visoke rastvorljivosti (grupe I i III), s obzirom na to da karakteristike vodenog medijuma nemaju značajnog uticaja na ishod *in vitro* ispitivanja njihove brzine rastvaranja. Za lekovite supstance niske rastvorljivosti (grupe II i IV), međutim, preporuka je da se u ovom ispitivanju primene odgovarajući medijumi, koji imaju veću sličnost fiziološkoj sredini. Razmatra se mogućnost dodavanja natrijumlaurilsulfata ili druge površinski aktivne supstance u medijum, kao i mogućnost održavanja tzv. *sink uslova* koje *in vivo* obezbeđuje kontinuirana resorpcija i priliv digestivnih sokova. I pored postojećih predloga, razvoj jedinstvenog medijuma koji odgovara *in vivo* uslovima za rastvaranje lekovite supstance još uvek zahteva dodatna istraživanja [10,15-20].

Postavljajući teorijsku osnovu za identifikaciju farmaceutskih preparata iz II grupe *BSK*, koji bi mogli biti oslobođeni od *in vivo* ispitivanja, *Rinaki* sa saradnicima podseća na značajnost dinamičke prirode procesa resorpcije [12]. Rezultati njihovog rada, koji obuhvata razvoj kvantitativne verzije *BSK*-a (*QBCS*), ukazuju na odnos rastvorljivosti i doze ($1/q$) kao ključnog parametra za klasifikaciju prema rastvorljivosti, s obzirom na to da je ovaj parametar direktno povezan sa dinamičkim karakteristikama procesa rastvaranja lekovite supstance u *GIT*-u. Uočeno je da lekovite supstance sa malom vrednošću $1/q$ ($1/q < 1$), koja karakteriše II grupu, pokazuju dozno zavisnu resorpciju, što nije slučaj sa

lekovitim supstancama koji imaju $1/q > 1$ (I i III grupa po *BSK*-u). To ukazuje da parametar $1/q$ ima višestruko značajnu ulogu: kao kriterijum za *BSK*, kao faktor koji determiniše stepen resorpcije i u proceni da li dozno zavisna resorpcija postoji. Od ovakve vrste istraživanja, koja podrazumeva razvoj dinamičkog modela i utvrđivanje odnosa između parametara koji karakterišu formulaciju i lekovitu supstancu (doza, $1/q$, veličina čestica i permeabilnost), sa jedne strane, i frakcije resorbovane lekovite supstance, sa druge strane, očekuje se u budućnosti značajan doprinos teorijskom razmatranju zahteva za oslobađanje od ispitivanja *BR/BE* među farmaceutskim preparatima II grupe.

Mogućnost za oslobađanje lekovitih supstanci III grupe od ispitivanja *BR/BE*

Već nekoliko godina se aktivno raspravlja o *in vivo* ponašanju lekovitih supstanci III grupe i na naučno-racionalnoj osnovi pripisuje im se epitet „boljih kandidata” za oslobađanje od *in vivo* ispitivanja u poređenju sa I grupom [13]. Za *IRP* lekovitih supstanci III grupe (s obzirom na njihovu visoku rastvorljivost) može se postaviti ista pretpostavka kao i za farmaceutske preparate I grupe, tj. ako se lekovita supstanca dovoljno brzo rastvara iz preparata pod fiziološkim uslovima, opravdano je smatrati da se ovi (čvrsti) preparati *in vivo* ponašaju, ustvari, kao peroralni rastvori [10,13]. Ovakvo razmatranje čini logičnom mogućnost oslobađanja *IRP* lekovitih supstanci III grupe od *in vivo* ispitivanja.

Kao i za I grupu, potrebno je ispitivanjem brzine rastvaranja potvrditi da se lekovita supstanca dovoljno brzo rastvara iz preparata, ali za III grupu nameće se potreba za strožijim zahtevom, imajući u vidu mogućnost da zbog niske permeabilnosti supstance „*sink uslovi*” *in vivo* ne budu obezbeđeni. Zato se smatra da bi za ovu grupu *in vitro* trebalo demonstrirati rastvaranje 85% od ukupne količine lekovite supstance za 15 minuta.

Za lekovite supstance III grupe, faktor koji kontroliše i ograničava resorpciju jeste proces prolaska supstance kroz membranu, tj. *niska permeabilnost*. Odavde proizlazi zaključak da stepen i brzina resorpcije ne zavise značajno od faktora formulacije, već primarno od *in vivo* procesa prolaženja kroz membranu.

Na primeru nekoliko konvencionalnih preparata ranitidina (III grupa) različitih biofarmaceutskih karakteristika, može se sagledati nezavisnost *in vivo* profila koncentracije lekovite supstance u funkciji vremena od *in vitro* brzine rastvaranja lekovite supstance iz preparata. Objašnjenje leži upravo u svojstvima ranitidina (III grupa po *BSK*-u), *visokoj rastvorljivosti* i *niskoj permeabilnosti*, te je resorpcija prvenstveno determinisana procesom prolaska

kroz membrane, a mnogo manje *in vivo* oslobađanjem i rastvaranjem lekovite supstance [13].

Na osnovu ovoga može se zaključiti da se za generičke preparate lekovitih supstanci III grupe, koji pokazuju različite profile brzine rastvaranja, ne mogu pretpostavljati i *in vivo* razlike. Do njih, ipak, mogu dovesti različite pomoćne materije prisutne u farmaceutskom obliku. Naime, kako nisko permeabilne supstance retko pokazuju ujednačenu permeabilnost duž *GIT*-a, dodatnu pažnju u formulaciji treba usmeriti na upotrebene pomoćne materije koje mogu menjati motilitet i tako vreme zadržavanja lekovite supstance u određenim delovima *GIT*-a (npr. šećerni alkoholi), kao i sam proces prolaženja kroz intestinalnu membranu (npr. *enhancers*) [10,13,15,17]. Za ispravno donošenje odluke o oslobađanju lekovitih supstanci III grupe od *in vivo* ispitivanja, predlaže se dalja klasifikacija unutar postojeće podele *BSK*-a i to na osnovu zastupljenosti određenih pomoćnih materija u formulacijama. Tako bi se unutar III grupe izdvojila IIIa grupa lekovitih supstanci, u čijim preparatima nisu zastupljene kritične pomoćne materije i koja bi mogla biti oslobođena od ispitivanja *BR/BE*, pored IIIb grupe suprotnih karakteristika, za koju takvo oslobađanje ne bi bilo moguće [13].

Prema ovom razmatranju, ako dva peroralna, farmaceutski ekvivalentna, konvencionalna preparata lekovite supstance III *BSK* grupe ne sadrže pomoćne materije koje bi mogle da utiču na proces resorpcije i ako se u celom rasponu fizioloških pH vrednosti lek iz preparata rastvara vrlo brzo (tj. $\geq 85\%$ za 15 minuta), opravdano je smatrati da bi ova dva preparata bila biološki ekvivalentna [10,13].

Zaključak

Razmatranje *BSK* karakteristika lekovite supstance predstavlja centralni zadatak u savremenom pristupu razvoju farmaceutskih preparata [20,21]. Prednost ovog pristupa je u tome što neposredno ukazuje na moguće ograničavajuće faktore terapijske efikasnosti i na taj način sprečava troškove empirijskog pristupa.

U poslednjoj deceniji objavljeni su brojni radovi intrigirajući stručnu javnost koliko su prednosti *BSK* pristupa u razvoju farmaceutskih preparata i dokumentovanju kvaliteta *BR/BE* preparata zaista iskorišćene, odnosno koliko je strogim propisima potencijal ovog naučnog pristupa ograničen. U bliskoj budućnosti očekuje se da će regulatorne agencije razmotriti predloge za izmene u regulativi zasnovane na rezultatima u praksi. Usvajanjem nekih od njih, *BSK*, kao moćno sredstvo u procesu razvoja leka, još više bi dobio na značaju.

Literatura

1. Pokrajac M. Farmakokinetika. 2. izd. Beograd: Grafolik, 2002.
2. Pokrajac M. Farmakokinetička procena farmaceutskih preparata (Ispitivanje biološke raspoloživosti / biološke ekvivalentnosti). Arh. Farm. 1997; 47: 147-54.
3. Food and Drug Administration. Guidance for industry, bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products – general considerations, U.S. Food and Drug Administration. Washington, DC, 2003. <http://www.fda.gov/cder/guidance/5356fnl.pdf> (Accessed: July, 2005)
4. Food and Drug Administration. 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. Food and Drug Administration. Washington, DC, 2000. <http://www.fda.gov/cder/guidance/3618fnl.pdf> (Accessed: July, 2005)
5. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. The biopharmaceutics classification system (BCS) guidance, 2003. http://www.fda.gov/cder/OPS/BCS_guidance.htm (Accessed: July, 2005)
6. Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Draft) London, 2001. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/140198en.pdf> (Accessed: July, 2005)
7. Food and Drug Administration. Guidance for industry, immediate release solid oral dosage forms: Scale-up and post-approval changes, U.S. Food and Drug Administration. Washington, DC, 1995. <http://www.fda.gov/cder/guidance/cmc5.pdf> (Accessed: July, 2005)
8. Amidon GL, Lennernas H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. Pharm Res 1995; 12: 413-20.
9. Hussain AS, Lesko LJ, Lo KY, Shah VP, Volpe D, Williams RL. The biopharmaceutics classification system: Highlights of the FDA's draft guidance. Dissolution Technologies, 1999. http://www.dissolutiontech.com/DTresour/599articles/Biopharm_Class2_copy.html (Accessed: July, 2005)
10. Yu LX, Amidon GL, Polli JE, Zhao H, Mehta MU, Conner DP et al. Biopharmaceutics classification system: The scientific basis for biowaiver extensions. Pharm Res 2002; 19: 921-5.
11. Sirisuth N, Eddington ND. In-vitro-in-vivo correlation definitions and regulatory guidance. Int J Generic Drugs <http://www.locumusa.com/pdf/members/ivivc-01.pdf> (Accessed: July, 2005)
12. Rinaki E, Dokoumetzidis, Valsami G, Macheras P. Identification of biowaivers among class II drugs: theoretical justification and practical examples. Pharm Res 2004; 21: 1567-72.

13. Blume HH, Schug BS. The biopharmaceutics classification system (BCS): Class III drugs – better candidates for BA/BE waiver? *Eur J Pharm Sci* 1999; 9: 117-21.
14. Jones F. The role of the biopharmaceutics classification system and in vitro-in vivo correlation in the approval of drug products. 1998. <http://www.fipacian.com/bioclassefication.htm> (Accessed: July, 2005)
15. Polli J, Yu LX, Cook JA, Amidon GL, Borchardt RT, Burnside BA. Summary workshop report: Biopharmaceutics classification system - implementation challenges and extension opportunities. *J Pharm Sci* 2004; 93: 1375-81.
16. Kanfer I. Report on the international workshop on the biopharmaceutics classification system (BCS): Scientific and regulatory aspects in practice. *J Pharm Pharmaceut Sci* 2002; 5: 1-4.
17. Gohel MC, Mehta NR. An audit of recent inputs on biopharmaceutical classification system <http://www.pharmaarticles.net>
18. Yazdaniyan M, Briggs K, Jankovsky C, Hawi A. The „High Solubility” definition of the current FDA guidance on biopharmaceutical classification system may be too strict for acidic drugs. *Pharm Res* 2004; 21: 293-9.
19. Dressman J, Butler J, Hempenstall J, Reppas C. The BCS: Where do we go from here? *Pharm Techn* 2001, 25: 68-76.
20. Löbenberg R, Amidon GL. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. *Eur J Pharm Biopharm* 2000; 50: 3-12.
21. Lennernäs H, Abrahamsson B. The use of biopharmaceutic classification of drugs in drug discovery and development: current status and future extension. *J Pharm Pharmacol* 2005; 57: 273-85.
22. Pokrajac M, Miljković B, Simić D, Misailović-Brzaković B, Galetin A. Pharmacokinetics and bioavailability of pentoxifylline in healthy volunteers – a comparative study of three oral formulations. *Eur J Pharm Biopharm*, 1997; 43: 193-6.
23. Kasim N, Whitehouse M, Ramachandran C, Bermejo M, LennernäsH, Hussain AS et al. Molecular properties of WHO essential drugs and provisional biopharmaceutical classification. *Mol Pharm* 2003; 1: 85-96.
24. World Health Organization. Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for the WHO model list of essential medicines immediate release, solid oral dosage forms. Working document QAS/04.109/Rev. 2005. www.who.int/entity/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/QAS04_109Rev1_Waive_invivo_bioequiv.pdf

Biopharmaceutics classification system (BCS) as a framework for selective approach to bioavailability/bioequivalence (BA/BE) investigation

**Marija Petronijevic, Milena Pokrajac,
Branislava Miljkovic, Katarina Vucicevic**

Department of Pharmacokinetics, Faculty of Pharmacy,
University of Belgrade, Vojvode Stepe 450, POBox 146, Belgrade

Summary

One of fundamental investigations, that pharmaceutical industry is expected to conduct during development of pharmaceutical formulation in order to prove its efficiency and safety, is bioavailability (*BA*), or bioequivalence (*BE*) assessment. Traditional approach to this investigation entails strictly controlled, expensive and time consuming study in humans. The potential for considering drugs' *in vivo* behavior has been extended and new selective approach has been set by development of Biopharmaceutics Classification System (*BCS*) and evaluation of drug absorption according to solubility and permeability properties of the drug, as well as its dissolution from pharmaceutical preparation. Manufacturers are particularly interested in creating criteria based on *BCS* concept for granting waiver of *BA/BE* studies for Immediate Release Products (*IRP*), aiming for reduction of time and cost of drug development process. These criteria have been discussed at many experts' meetings lately, and regulatory agencies are expected in near future to consider proposals for changes in regulative requirements according to the results from practice. If some of them were accepted, *BCS* would become even more significant as a powerful tool in drug and pharmaceutical preparation development process.

Key words: Biopharmaceutics Classification System (*BCS*), bioavailability (*BA*), bioequivalence (*BE*).
