



С. М. Гуреєва¹, О. С. Альбедхані², Т. А. Грошовий²

Застосування біофармацевтичної системи класифікації у розробці нових лікарських препаратів

¹ПАТ «Фармак»,

²ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

Ключові слова: біофармацевтична система класифікації, біоеквівалентність, біодоступність, розчинність, розчинення, проникнення.

З метою визначення ролі біофармацевтичної системи класифікації (БСК) у розробці нових лікарських препаратів дослідили поняття біодоступності та біоеквівалентності. Методом вивчення став теоретичний аналіз застосування БСК у фармацевтичній розробці твердих лікарських форм і системний аналіз наукових досліджень щодо БСК. Біофармацевтична система класифікації є потужним чинником розробки нових ефективних і генеричних таблетованих лікарських засобів (ЛЗ). У статті наведений системний аналіз наукових досліджень застосування БСК і першоджерел у наукометричних базах світового рівня розвитку науки та техніки; порівняльний аналіз моделей вивільнення та поглинання діючих речовин з розробки та впровадження генеричних фармацевтичних препаратів на основі регуляторних документів EMA, FDA, USP, WHO.

Применение биофармацевтической системы классификации в разработке новых лекарственных препаратов

С. Н. Гуреева, О. С. Альбедхани, Т. А. Грошовий

С целью определения роли биофармацевтической системы классификации (БСК) в разработке новых лекарственных препаратов исследовали понятие биодоступности и биоэквивалентности. Методом изучения стал теоретический анализ применения БСК в фармацевтической разработке твердых лекарственных форм и системный анализ научных исследований, касающихся БСК. Биофармацевтическая система классификации является мощным фактором разработки новых эффективных и генерических таблетированных лекарственных средств (ЛС). В статье приведен системный анализ научных исследований применения БСК и первоисточников в наукометрических базах мирового уровня развития науки и техники; сравнительный анализ моделей высвобождения и всасывания действующих веществ с разработки и внедрения генерических фармацевтических препаратов на основании регуляторных документов EMA, FDA, USP, WHO.

Ключевые слова: биофармацевтическая система классификации, биоэквивалентность, биодоступность, растворимость, растворение, проницаемость.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2015. – № 3 (19). – С. 38–43

Application of biopharmaceutical system of classification in development of new medicinal preparations

S. N. Gureyeva, O. S. Albedhani, T. A. Groschoviyy

Aim. In order to determine the role of the biopharmaceutical classification system in the development of new drugs, the concept of bioavailability and bioequivalence has been investigated.

Methods and results. Theoretically analysis of application of BCS in pharmaceutical development of solid dosage forms and systems analysis of research, relating to BCS has been studied.

Article shows the analysis of the scientific researches of BSC and original sources application in the scientific bases of world level of SciTech development, a comparative analysis of freeing and absorption operating substances' models, introduction of generic pharmaceutical preparations based on EMA, FDA, USP, WHO regulator documents.

Conclusion. Biopharmaceutical classification system is a powerful factor in the development of new and effective generic drugs.

Key words: Biopharmaceutical Classification System, Bioequivalence, Bioavailability, Solubility, Drag Dissolution, Permeability.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 3 (19): 38–43

Створення нових ефективних лікарських форм (ЛФ) розпочинається з вивчення фізико-хімічних і технологічних властивостей лікарських речовин (ЛР). До кожної ЛФ висуваються як загальні, так і специфічні вимоги. Щодо таблетованих лікарських препаратів (ТЛП), які посідають перше місце серед загального асортименту лікарських засобів (ЛЗ) на фармацевтичному ринку, після вивчення фізичних і технологічних властивостей ЛР формується дизайн наступних досліджень як з вибору методу виробництва, так і оптимальних допоміжних речовин (ДР). Першим етапом розробки складу та

технології лікарського препарату є вивчення фізичних, хімічних властивостей як самих лікарських і допоміжних речовин, так і фармако-технологічних властивостей їхніх сумішей. Необхідно дослідити кристалічну форму й розмір частинок, сипучість, насипну густину, гігроскопічність, компактність, спресованість тощо, оскільки фармако-технологічні властивості маси для таблетування певним чином можуть впливати на процес пресування та отримання якісних таблеток, а отже мають значення при виборі схеми виробництва препарату [2].

Фізичні характеристики діючих речовин для таблето-

ваних лікарських форм (ТЛФ), які необхідно дослідити, – розчинність, вміст води, розподіл часток за розмірами, властивості кристалів, поліморфізм, оскільки:

- розчинність може впливати на вибір складу й аналітичного методу [11];
- вміст води може впливати на такі параметри як властивості кристалів і розмір часток, а також на стабільність;
- розподіл часток за розмірами може впливати на біодоступність, однорідність вмісту, розчинність, стабільність;
- властивості кристалів і поліморфізм можуть впливати на розчинність, біодоступність і стабільність [4].

Поряд із вивченням різноманітних фізико-хімічних властивостей ЛР важливим є застосування біофармацевтичної системи класифікації (БСК).

Мета роботи

Системний аналіз застосування БСК у розробці нових ефективних лікарських препаратів.

Матеріали і методи дослідження

Теоретичний аналіз світового досвіду застосування БСК у фармацевтичній розробці ТЛФ; системний аналіз наукових досліджень за процедурою біолейвер та опублікованих першоджерел у наукометричних базах світового рівня розвитку науки і техніки; порівняльний аналіз моделей вивільнення та поглинання діючих речовин з розробки та впровадження генеричних фармацевтичних препаратів і регуляторних документів ЕМА, FDA, USP, WHO.

Результати та їх обговорення

Аналізуючи досвід застосування БСК, встановили, що важливим етапом при створенні ЛФ є проведення біофармацевтичних досліджень (БД) у дослідах *in vitro* та *in vivo*. Зараз інноваційних лікарських препаратів небагато. Більшість фармацевтичних компаній виводять на ринок препарати-генерики, які відзначаються супербіодоступністю (ступінь всмоктування нового препарату значно вищий препарату порівняння) або можуть розчинятись значно повільніше оригінального препарату, що є критичним для біодоступності [3,5].

З моменту введення БСК постало питання щодо її актуальності та можливостей застосування. У 1995 р. Гордон Амідон і його колеги ввели поняття «біофармацевтична система класифікації» (БСК), яка стала еталоном у регуляції біоеквівалентності пероральних лікарських засобів [14,23].

БСК – цінний інструмент для вибору та розробки будь-якого лікарського препарату, що дає змогу передбачити розчинність і проникність молекули лікарської речовини на ранніх стадіях дослідження, прогнозувати зміни, які можуть відбутися з біодоступністю препарату, та оптимізувати фармакокінетичні параметри [14,15,21].

БСК дає можливість розділити всі діючі речовини на чотири класи відповідно до їхньої розчинності у водних розчинах і ступеня проникнення через біологічні мембрани [33]:

- клас I – висока розчинність, висока проникність;

- клас II – низька розчинність, висока проникність;
- клас III – висока розчинність, низька проникність;
- клас IV – низька розчинність, низька проникність.

Особливостями застосування БСК є те, що розчинність визначається як максимальна кількість сполуки, котра може бути розчинена у рівноважних умовах у відповідному об'ємі розчинника [3].

Діюча речовина вважається високо розчинною, коли вища рекомендована одноразова доза діючої речовини розчиняється в об'ємі 250 мл (або менше) водного середовища в інтервалі рН 1,2–6,8. Оцінка цього об'єму походить від типових протоколів дослідження біодоступності/біоеквівалентності, що передбачають випробування ЛЗ на добровольцях – пероральне введення лікарського засобу зі склянкою рідини (близько 8 унцій) [23,29,30].

Дослідження проникності базується на визначенні ступеня поглинання ЛР в організмі людини та безпосередньо за вимірюваннями швидкості перенесення речовини через кишкову оболонку людини. Крім того, системи *in vitro* здатні моделювати ступінь усмоктування препарату в організмі людини та можуть використовуватися в дослідженнях (наприклад, метод *in vitro* культивування епітеліальних клітин Caco-2). Через відсутність свідчень про нестабільність у шлунково-кишковому тракту ЛР вважається такою, що володіє високою проникністю, коли ступінь її поглинання в організмі людини визначається як 90% або більше від уведеної дози, визначеної масовим балансом чи в порівнянні з внутрішньовенною еталоною дозою [25].

Розчинення препарату є динамічним процесом, що характеризується швидкістю (кількість/час) вивільнення сполуки в розчинник [3].

Згідно з Фармакопеєю США (USP) та настановами FDA, ЛЗ є швидко розчинним, якщо не менш ніж 85% діючої речовини перейде у розчин протягом 30 хв. Використовують прилад із кошиком при швидкості 100 обертів за хвилину (або прилад із лопаттю при 50/75 (WHO) обертах за хвилину) в об'ємі 900 мл чи менше у кожному з середовищ: (1) рН 1,2 з 0,1n HCl або штучного шлункового соку без ферментів; (2) рН 4,5 і (3) рН 6,8 або модельованого кишкового соку без ферментів [20,22].

У випадку розробки генеричних ЛЗ із діючих речовин, що належать до I класу БСК, та у більшості випадків не вимагають проведення досліджень біоеквівалентності *in vivo*. Фармацевтична еквівалентність цих препаратів підтверджується на підставі вивчення еквівалентності *in vitro*, враховуючи наступні характеристики [8]: розчинність і проникність активного інгредієнта; профілі розчинення генеричного та референтного препаратів у трьох середовищах розчинення зі значеннями рН 1,2, 4,5 і 6,8. Якщо 85% діючої речовини вивільняється за 30 хв, потрібне оцінювання профілів вивільнення з фактором подібності більше ніж 50%, якщо за 15 хв – розрахунок фактора подібності не потрібний. Процедура біолейвер надає вичерпну інформацію про ДР, котрі входять до

складу ЛЗ. У випадку відмови від доказу біоеквівалентності *in vivo* можливі ризики для хворих. До препаратів I класу належать метопролол, дилтіазем, верапаміл, пропранолол тощо [12].

Проникність препаратів класу II, *in vitro* / *in vivo* кореляція (IVIVC) є, як правило, винятком для препаратів I і II класів [13]. Для препаратів, що вводяться перорально, використання методу *in vivo* залежить від їхньої розчинності та проникності крізь тканини. Розчинність діючої речовини не є основним параметром, якщо поглинання препарату та швидкість проникнення обмежені. У таких випадках може бути використане дослідження *in vitro*, щоб продемонструвати біодоступність або біоеквівалентність ЛП через *in vitro* / *in vivo* кореляцію (IVIVC). IVIVC не може застосовуватися для ЛЗ I класу, доки вивільнення препарату відбувається швидше, ніж спорожнення шлунка. Приклади препаратів II класу: фенітоїн, даназол, кетоназол, мефенамінова кислота, ніфедипін тощо [14,22].

Усмокування ЛР III класу обмежене їх транспортом через стінку кишечника [3]. Ці препарати мають високі варіації у швидкості та ступеня поглинання. Розчинення відбувається швидко, що пов'язано зі зміною фізіології та мембранної проникності. Приклади препаратів класу III: циметидин, ацикловір, неоміцин В, каптоприл, гідрохлортіазид тощо [1,10].

Препарати класу IV мають низьку біодоступність, оскільки не розчинні у воді та мають низьку проникність. Останні приклади сполук IV класу є винятком, а не правилом, вони рідко розробляються та продаються. Однак кілька препаратів IV класу існують. Прикладами є таксол і фуросемід [24].

Після того, як розчинність, проникність і склад ЛП відомі, на основі БСК легко визначити, які технології доставки ЛЗ найкраще допоможуть в отриманні оптимальних фармакокінетичних характеристик як для генеричних, так і для оригінальних ЛЗ.

Основне завдання в розробці системи доставки лікарських препаратів із діючими речовинами I класу для досягнення оптимального вивільнення пов'язане з конкретними показниками фармакокінетики та фармакодинаміки [17].

Системи доставки ЛП, що розроблені для діючих речовин класу II, засновані на мікронізації, ліофілізації, додаванні поверхнево-активних речовин, рецептурі у вигляді емульсій і мікроемульсій, використанні комплексуютьовачів, таких як циклодекстрини тощо [17].

Для препаратів III класу необхідні технології, котрі враховують обмеження абсолютної проникності. Пептиди та білки складають лікарські засоби III класу і вони тепер у центрі уваги щодо досліджень доставки ліків [1,10].

Препарати IV класу – серйозна проблема для розвитку системи доставки ЛЗ і вибору шляху через їхній низький ступінь розчинності та проникності. Вони часто вводяться парентерально, внаслідок цього підвищується

біодоступність препарату [22].

К. Бергстром та його колеги розробили модифіковану БСК, в якій діючі речовини розподілені на шість класів, що також залежить від їхньої розчинності та проникності. Розчинність класифікується як «висока» або «низька», проникність – як «низька», «проміжна» або «висока». Нова класифікація введена на основі розрахункових дескрипторів площі поверхні діючої речовини, з одного боку, та розчинності, проникності, з іншого боку. Площа поверхні, що пов'язана з неполярною частиною молекули, має оптимальні прогнози проникності. Ці моделі будуть корисні на ранніх стадіях розробки ЛП для вивчення проникності діючої речовини. Необхідні модифікації можуть бути зроблені, щоб оптимізувати параметри фармакокінетики [12].

У разі розробки переважно інноваційних препаратів С. Ліпінскі запропонував «правило 5», яке стало прийнятим у фармацевтичній промисловості для виявлення сполук, що мають низьку проникність. Згідно з цим правилом погане засвоєння або проникнення частіше за все у таких випадках [26]: у молекулі діючої речовини є більше ніж 5 донорів водневого зв'язку (виражені у вигляді суми ОН- і NH-груп); молекулярна маса молекули лікарського засобу становить понад 500; ліпофільність $\log P$ складає більше ніж 5; є більш ніж 10 акцепторів Н-протонів, що беруть участь в утворенні водневих зв'язків. Сполуки, що є субстратами для біологічних переносників, – виняток із правила.

БСК широко використовується у клінічній фармакології (взаємодія ЛП з їжею), а також регулюючими органами деяких країн як науковий підхід, для тестування [21].

БСК є корисним інструментом для ухвалення рішень під час процесу розробки нового ЛП. Для розробки генеричного препарату велике значення мають біодоступність і біоеквівалентність ЛР, котрі залежать від їх взаємодії з їжею та іншими ЛП і спорожнення шлунка [18,19].

БСК стала еталоном у регуляції біоеквівалентності пероральних генеричних ЛЗ. Досі застосування БСК було частково ускладнене через відсутність вільно доступної та точної бази даних розчинності та проникності речовин. Отже, знання БСК допоможе розробити ЛФ, засновану на механічних, а не емпіричних підходах [31]. Відзначимо, що БСК також заснована на наукових принципах і є новою парадигмою в біоеквівалентності [16].

Біовейвер – процедура проведення порівняльних досліджень *in vitro* на підставі біофармацевтичної системи класифікації з використанням тесту «Розчинення» для підтвердження еквівалентності генеричного та референтного ЛЗ системної дії у твердій дозованій формі для орального застосування з негайним вивільненням з метою реєстрації генеричного ЛЗ без проведення досліджень *in vivo* [8].

Метод *in vitro* базується на БСК і дає можливість відмовитись від дослідження біоеквівалентності методом *in vivo* за процедурою біовейвер згідно з документами

ВООЗ, FDA, ЕМА. Для використання процедури біолейвер необхідно оцінити розчинність і проникність діючої речовини у відповідності до БСК, визначити швидкість розчинення діючої речовини, порівняти кінетики розчинення досліджуваного і референтного препаратів, дослідити склад ДР, що не повинні впливати на біодоступність діючих речовин [6,13,20,22].

Згідно з рекомендаціями FDA біолейвер на основі БСК призначений тільки для досліджень біоеквівалентності, котрі не стосуються досліджень щодо впливу їжі на біодоступність або інших фармакокінетичних досліджень [14,22].

Порівняльних досліджень *in vitro* недостатньо для підтвердження еквівалентності ГЛЗ у випадку, якщо:

- препарат призначений для невідкладних станів;
- препарат є таблетками для застосування в ротовій порожнині;
- препарат має у складі допоміжні речовини, котрі впливають на абсорбцію діючої речовини;
- препарат має вузький терапевтичний діапазон;
- діюча речовина знаходиться в іншій поліморфній модифікації, ніж у референтному препараті;
- наявні документально підтверджені дані про проблеми з біодоступністю препарату (не пов'язані з розчиненням) [6,8].

Дослідження *in vitro* не застосовуються у випадку сублінгвальних і букальних лікарських форм, якщо ЛП належить до диспергованих у ротовій порожнині; діюча речовина представлена у вигляді іншої солі, ніж в оригінальному препараті; для багатокомпонентних ЛП.

Згідно з різними регуляторними органами та країнами можливість проведення процедури біолейвер на основі БСК розподіляється таким чином:

- ВООЗ – I клас, II клас і III клас;
- FDA – I клас;
- Україна – I клас і III клас [5,6,7].

Процедуру біолейвер первісно використовували тільки для оптимізації досліджень і відбору субстанцій, прогнозування змін, що відбуваються з готовим ЛЗ під час уточнення або вдосконалення технології та властивостей діючої речовини альтернативного виробника. На сучасному етапі через процедуру біолейвер здійснюється розробка та затвердження нових генеричних ЛП [19].

Спеціально розроблені дослідження *in vivo* необхідні в такому випадку, щоб одержати дані про швидкість абсорбції, і демонструють його біодоступність і біоеквівалентність. Якщо препарат має низьку розчинність і низьку швидкість розчинення, вивільнення автоматично стає повільнішим, і лікарська форма може не мати вбудованого уповільненого механізму вивільнення, а поглинання тепер буде визначатися швидкістю випорожнення шлунка. Отже, ЛФ повинна утримувати межі поглинання протягом достатнього часу так, щоб поглинання відбулося. Використання БСК може стати інструментом для розвитку різних технологій виготовлення пероральних лікарських препаратів [13].

Висновки

1. Біофармацевтична система класифікації є інструментом для оптимізації пошуку діючих речовин, молекули яких найкраще розчиняються в середовищах організму – шлунковому і кишечному соках, та проникають через природні мембрани – поглинаються; для розробки нових ефективних фармацевтичних препаратів і вибору технології виготовлення ліків. БСК також надає можливість прогнозування терапевтичної ефективності, транспорту, поглинання та виведення препарату.

2. Використання БСК дає змогу значно скоротити кількість досліджень *in vivo* на тваринах і людях, що раніше були необхідні для оптимізації складу ЛП, та є потужним чинником розробки нових ефективних і генеричних таблетованих ЛЗ із використанням досліджень *in vitro*.

Список літератури

1. Биофармацевтическая модель оценки взаимозаменяемости воспроизведенных ЛС по их растворимости, метаболизму и элиминации (BDDCS) / Г.В. Раменская, И.Е. Шохин, А.Ю. Савченко и др. // Биомедицина. – 2011. – №2. – С. 50–57.
2. Вивчення фізико-хімічних і технологічних властивостей нової субстанції з антикоагулянтною активністю / Р.Г. Редькін, Ю.В. Шмирьова, Я.Р. Андрійчук // Український біофармацевтичний журнал. – 2010. – №6(11). – С. 16.
3. Головенко М.Я. Біофармацевтична класифікаційна система / М.Я. Головенко, О.П. Баула, І.Ю. Борисяк. – К., 2010. – 300 с.
4. Гуреева С.М. Дослідження біоеквівалентності твердих лікарських форм на прикладі таблеток бісопрололу fumarату відповідно до біофармацевтичної класифікаційної системи / С.М. Гуреева // Вісник фармації. – 2014. – №2. – С. 10–14.
5. Гуреева С.М. Місце та роль біофармацевтичної класифікаційної системи і використання її як інструменту при створенні біоеквівалентних твердих лікарських форм / С.М. Гуреева // Український журнал лабораторної та клінічної медицини. – 2012. – Т. 7. – №3. – С. 6–10.
6. Настанови з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності. Настанова 42–7.1:2005 / В.І. Мальцев, М.О. Ляпунов, В.Т. Чумак та ін. – К. : Міністерство охорони здоров'я України, 2005. – С. 18.
7. Порядок проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення. Розд. 2. // Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 04.01.2013 р. №3, з поточною редакцією від 04.01.2013 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/z0425-13>.
8. Проведення порівняльних досліджень *in vitro* для підтвердження еквівалентності лікарських засобів у твердій дозованій формі системної дії: методичні рекомендації / В.Т. Чумак, О.П. Баула, А.І. Соловійов та ін. – К. : Моріон, 2007. – С. 41.
9. Процедура «біолейвер» для вітамінних препаратів на прикладі воспроизведенных лекарственных средств фолиевой кислоты / И.Е. Шохин, Г.В. Раменская, Т.А. Ярушок и др. // Вестник Росздравнадзора. – 2011. – №1. – С. 64.
10. Розробка та валідація методики дослідження профілів

- розчинення таблеток валацикловіру гідрохлориду / С.М. Гуреева, А.В. Зайдзе, А.М. Стельмах, О.М. Яковенко // Фармацевтичний часопис. – 2011. – №4(20). – С. 68–72.
11. Absorption classification of oral drugs based on molecular surface properties / C.A. Bergstrom, M. Strafford, L. Lazorova et al. // *J. Med. Chem.* – 2003. – №46. – P. 558–570.
 12. BCS Classification System: Benchmark for solubility and permeability / Ankita Kapoor, Richa Sharma, Pankaj Sharma et al. // *American Journal of Pharmaceutical Research.* – 2014. – №4. – P. 2233–2238.
 13. Biopharmaceutical classification system: An account / H. Yasir, H. Asif, A. Kumar et al. // *Int. J. PharmTech Res.* – 2010. – №2(3). – P. 1681–1690.
 14. Biopharmaceutical classification system: A strategic tool for classifying drug substances/ S. Rohilla, A. Rohilla, R.K. Marwah, A. Nanda // *Int. Res. J. Pharm.* – 2011. – №2(70). – P. 53–59.
 15. Budhwaar Vikaas. The Biopharmaceutical classification system (BCS): present and future prospectives / Vikaas Budhwaar, Arun Nanda // *Int. Res. J. Pharm.* – 2012. – №3(9). – P. 7–11.
 16. Chavda H.V. Biopharmaceutical classification system / H.V. Chavda, C.N. Patel, I.S. Anand // *Syst. Rev. Pharm.* – 2010. – №1. – P. 62–69.
 17. Cook J.A. Application of the Biopharmaceutical Classification System in Clinical Drug Development – An Industrial View / J.A. Cook // *AAPS J.* – 2008. – №10(2). – P. 306–310.
 18. Cook J.A. Impact of Biopharmaceutical Classification System-Based Biowaiver / J.A. Cook, B.M. Davit, J.E. Polli // *Mol. Pharm.* – 2010. – №7(5). – P. 1539–1544.
 19. CPMP/EWP/QWP/1401/98/ Rev.1. Guideline on the Investigation of Bioequivalence, 2010: [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003011.pdf.
 20. Dash V. Role of Biopharmaceutical Classification system in drug development Program / V. Dash, A. Kesari // *J. Curr. Pharm. Res.* – 2011. – №5(1). – P. 28–31.
 21. FDA – Guidance for Industry. Waiver of in vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutical Classification System (2000).
 22. Gohel M.C. An audit of recent inputs on biopharmaceutical classification system [Електронний ресурс] / M.C. Gohel // *Pharm. Rev.* – 2005. – №3(1). – Режим доступу: <http://www.pharmainfo.net/reviews/audit-recent-inputs-biopharmaceutical-classificationsystem>.
 23. Khar R.K. Biopharmaceutical classification system and its importance / R.K. Khar, D. Pandita // *The Indian Pharmacist.* – 2005. – №4(41). – P. 25–30.
 24. Lindenberg M. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization model list of essential medicines according to the biopharmaceutics classification system / M. Lindenberg, S. Kopp, J.B. Dressman // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2004. – №58. – P. 265–278.
 25. Lipinski C.A. Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability / C.A. Lipinski // *J. Pharmacol Toxicol Methods.* – 2000. – №44(1). – P. 235–249.
 26. Biopharmaceutics classification system - implementation challenges and extension opportunities / J.E. Polli, L.X. Yu, J.A. Cook et al. // *J. Pharm. Sci.* – 2004. – №93(6). – P. 1375–1381.
 27. Reddy B.B.K. Biopharmaceutics classification system: a regulatory approach / B.B.K. Reddy, A. Karunakar // *Dissolution Technologies.* – 2011. – №18(1). – P. 31–37.
 28. Biopharmaceutical classification system: A strategic tool for oral drug delivery technology / N.K. Sachan, A. Bhattacharya, S. Pushkar, A. Mishra et al. // *Asian Journal of Pharmaceutic.* – 2009. – №3. – P. 76–81.
 29. Shugarts S. The Role of Transporters in the Pharmacokinetics of Orally Administered Drugs / S. Shugarts, L.Z. Benet // *Pharm. Res.* – 2009. – №26(9). – P. 2039–2054.
 30. The BCS, BDDCS and Regulatory Guidances / M.L. Chen, G.L. Amidon, L.Z. Benet et al. // *Pharm. Res.* – 2011. – №28. – P. 1774–1778.
- ### References
1. Ramenskaya, H. V., Shokhin I. E., & Savchenko A. Yu. (2012) Biofarmaceuticheskaia model' ocenki vzaimozamenyemosti vosproizvedennykh LS po ikh rastvorimosti, metabolizmu i 'eliminacii (BDDCS) [Biopharmaceutical evaluation model of interchangeability of generic drugs on their solubility, metabolism and elimination (BDDCS)]. *Biomeditsyna*, 2, 50–57. [in Russian].
 2. Redkin, R. H., Shmyrova, Yu. V., & Andriichuk, Ya. R. (2010) Vyvchennia fizyko-khimichnykh i tekhnolohichnykh vlastyvoستي novoi substansii z antykoahuliantnoiu aktyvnistiu [Study of the physico-chemical and technological properties of a new substance with anticoagulant activity]. *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal*, 6(11), 16. [in Ukrainian].
 3. Holovenko, M. Ya., Baula, O. P., & Borysiuk, I. Yu. (2010) *Biofarmatsevtichna klasyfikatsiina sistema [Biopharmaceutical classification system]*. Kyiv [in Ukrainian].
 4. Hureieva, S. M. (2014) Doslidzhennia bioekvivalentnosti tverdykh likarskykh form na prykladi tabletok bisoprololu fumaratu vidpovidno do biofarmatsevtichnoi klasyfikatsiinoi systemy [Bioavailability research of solid medicinal forms by the example of bisoprolol fumarate tablets in relation to the biopharmaceutical classification system]. *Visnyk farmatsii*, 2, 10–14. [in Ukrainian].
 5. Hureieva, S. M. (2012) Mistse ta rol biofarmatsevtichnoi klasyfikatsiinoi systemy i vykorystannia yii yak instrumentu pry stvorenni bioekvivalentnykh tverdykh likarskykh form [Place and role of biopharmaceutical classification system and use it as a tool for creating solid dosage forms are bioequivalent]. *Ukrainskyi zhurnal laboratornoi ta klinichnoi medytsyny*, 3, 6–10. [in Ukrainian].
 6. Maltsev, V. I., Liapunov, M. O., Chumak, V. T., et al. (2005) *Nastanovy z klinichnykh doslidzhen. Likarski zasoby. Doslidzhennia biodostupnosti ta bioekvivalentnosti. Nastanova 42-7.1:2005 [Guidelines for clinical research. Medicines. Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. Guidelines 42-7.1: 2005]*. Kyiv: Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy [in Ukrainian].
 7. (2013) Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy Poriadok provedennia ekspertyzy reiestratsiinykh materialiv na likarski zasoby, shcho podaiutsia na derzhavnu reiestratsiiu (perereiestratsiiu), a takozh ekspertyzy materialiv pro vnesennia zmin do reiestratsiinykh materialiv protiahom dii reiestratsiinoho posvidchennia. Rozd. 2. Vid 4 lyp. 2013 roku №3 [Order of the Ministry of Health of Ukraine The order of examination of registration materials of medicinal products submitted for state registration (re-registration), and evaluated the changes to registration materials during the validity period of registration certificate. Part. 2. from 1 April 2013, №3]. Retrieved from <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/z0425-13>. [in Ukrainian].
 8. Chumak, V. T., Baula, O. P., & Soloviov, A. I. (2007) Provedennia porivnialnykh doslidzhen in vitro dlia pidtverdzhennia ekvivalentnosti likarskykh zasobiv u tverdii dozovani formi systemnoi dii: metodychni rekomendatsii [Comparative research in vitro to confirm the equivalence of drugs in solid dosage form for systemic effects: guidelines]. Kyiv: Morion [in Ukrainian].
 9. Shohin, I. E., Ramenskaya, G. V., Yarushok, T. A., Zimakova, E. A., Vasilenko, G. V. & Davudova, K. S. (2011) Procedura

- «bioeiver» dlya vitaminnykh preparatov na primere vosproizvedennykh lekarstvennykh sredstv folievoj kisloty [Procedure «biowaiver» for the example of vitamin preparations generics drugs folic acid]. *Vestnik Roszdravnadzora*, 1, 64. [in Russian].
10. Hureieva, S. M., Zaidze, A. V., Stelmakh, A. M., & Yakovenko, O. M. (2011) Rozrobka ta validatsiia metodyky doslidzhennia profiliv rozchynnennia tabletok valatsykloviru hidrokhlorydu [Development and validation of the dissolution of the preparation hydrochloride in the form of the tablets]. *Farmatsevtichnyi chasopys*, 4(20), 68–72. [in Ukrainian].
 11. Bergstrom, C. A., Strafford, M., Lazorova, L., Avdeef, A., Luthman, K., & Artursson, P. (2003) Absorption classification of oral drugs based on molecular surface properties. *J. Med. Chem.*, 46, 558–570. doi: 10.1021/jm020986i.
 12. Kapoor, Ankita, Sharma, Richa, & Sharma, Pankaj (2014) BCS Classification System: Benchmark for solubility and permeability. *American Journal of Pharmaceutical Research*, 4, 2233–2238.
 13. Yasir, H., Asif, H., & Kumar, A. (2010) Biopharmaceutical classification system: An account. *Int. J. PharmTech Res.*, 2(3), 1681–1690.
 14. Rohilla, S., Rohilla, A., Marwah, R. K., & Nanda, A. (2011) Biopharmaceutical classification system: A strategic tool for classifying drug substances. *Int. Res. J. Pharm.*, 2(70), 53–59.
 15. Budhwaar, Vikaas, & Nanda, Arun (2012) The Biopharmaceutical classification system (BCS): present and future prospective. *Int. Res. J. Pharm.*, 3(9), 7–11.
 16. Chavda, H. V., Patel, C. N., & Anand, I. S. (2010) Biopharmaceutical classification system. *Syst. Rev. Pharm.*, 1, 62–69.
 17. Cook, J., Addicks, W., & Wu, Y. H. (2008) Application of the Biopharmaceutical Classification System in Clinical Drug Development – An Industrial View. *AAPS J.*, 10(2), 306–310. doi: 10.1208/s12248-008-9036-5.
 18. Cook, J. A., Davit, B. M., & Polli, J. E. (2010) Impact of Biopharmaceutical Classification System-Based Biowaiver. *Mol. Pharm.*, 7(5), 1539–1544. doi: 10.1021/mp1001747.
 19. (2010). CPMP/EWP/QWP/1401/98/ Rev.1. Guideline on the Investigation of Bioequivalence.
 20. Dash, V., & Kesari, A. (2011) Role of Biopharmaceutical Classification system in drug development Program. *J. Curr. Pharm. Res.*, 5(1), 28–31.
 21. (2000). FDA – Guidance for Industry. Waiver of in vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutical Classification System.
 22. Gohel, M. C. (2005) An audit of recent inputs on biopharmaceutical classification system. *Pharm. Rev.*, 3(1).
 23. Khar, R. K., & Pandita, D. (2005) Biopharmaceutical classification system and its importance. *The Indian Pharmacist*, 4(41), 25–30.
 24. Lindenberg, M., Kopp, S., & Dressman, J. B. (2004) Classification of orally administered drugs on the World Health Organization model list of essential medicines according to the biopharmaceutics classification system. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 58, 265–278. doi:10.1016/j.ejpb.2004.03.001.
 25. Lipinski, C. A. (2000) Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. *J. Pharmacol Toxicol Methods.*, 44(1), 235–249. doi:10.1016/S1056-8719(00)00107-6.
 26. Polli, J. E., Yu, L. X., Cook, J. A., Amidon, G. L., Borchardt, R. T., Burnside, B. A., et al. (2004) Biopharmaceutics classification system - implementation challenges and extension opportunities. *J. Pharm. Sci.*, 93(6), 1375–1381. doi: 10.1002/jps.20064.
 27. Reddy, B. B. K., & Karunakar, A. (2011) Biopharmaceutics classification system: a regulatory approach. *Dissolution Technologies*, 18(1), 31–37.
 28. Sachan, N. K., Bhattacharya, A., Pushkar, S., & Mishra, A. (2009) Biopharmaceutical classification system: A strategic tool for oral drug delivery technology. *Asian Journal of Pharmaceutic*, 3, 76–81.
 29. Shugarts, S., & Benet, L. Z. (2009) The Role of Transporters in the Pharmacokinetics of Orally Administered Drugs. *Pharm. Res.*, 26(9), 2039–2054. doi: 10.1007/s11095-009-9924-0.
 30. Chen, M. L., Amidon, G. L., Benet, L. Z., et al. (2011) The BCS, BDDCS and Regulatory Guidances. *Pharm. Res.*, 28, 1774–1778.

Відомості про авторів:

Гурєєва С. М., к. фарм. н., начальник центральної лабораторії фармацевтичної розробки ПАТ «Фармак»,
E-mail: s.gureeva@farmak.ua.

Альбедхані О. С., магістрант каф. управління та економіки фармації з технологією ліків ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України».

Грошовий Т. А., д. фарм. н., професор, зав. каф. управління та економіки фармації з технологією ліків ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України».

Сведения об авторах:

Гуреева С. Н., к. фарм. н., начальник центральной лаборатории фармацевтической разработки ПАО «Фармак»,
E-mail: s.gureeva@farmak.ua.

Альбедхани О. С., магистрант каф. управления и экономики фармации с технологией лекарств ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины».

Грошовый Т. А., д. фарм. н., профессор, зав. каф. управления и экономики фармации с технологией лекарств ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины».

Information about the authors:

Gureyeva S. M., MD, PhD, Head of the Central R&D Laboratory JSC «Farmak», E-mail: s.gureeva@farmak.ua.

Albedhani O. S., postgraduate student, Department of Management and Economics of Pharmacy Drug Technology SHEI «I. Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University MOH of Ukraine».

Groschoviy T. A., MD, PhD, Doctor of Pharmacy, Professor, Head of Department of Management and Economics of Pharmacy Drug Technology SHEI «I. Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University MOH of Ukraine».

Надійшла в редакцію 13.07.2015 р.