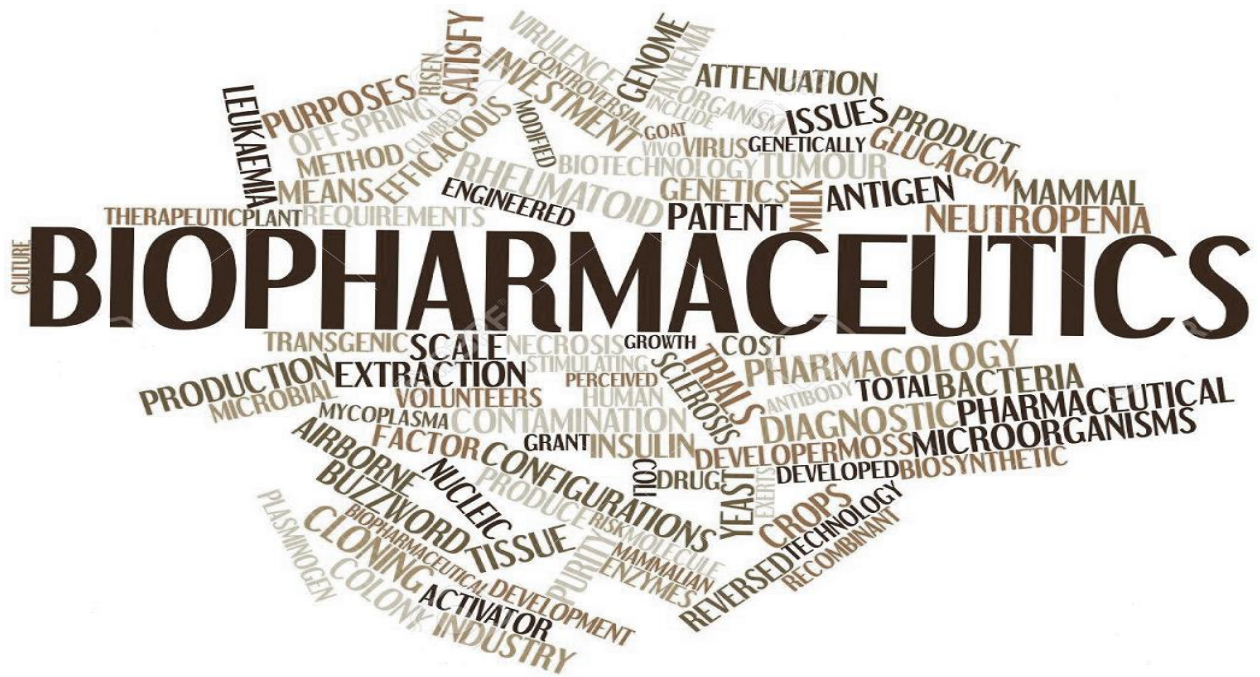


بانام و یاد خالق دارو



جلسه سیزدهم

## کلاس بندی BCS

فهرست عناوین

Bioequivalence تست

کلاس بندی BCS

۹۷/۸/۵

دکتر اردکانی

پیاده سازی و

تایپ

سیما صادق



TUMS  
PHARMACISTS OF 1394

❖ تست Bioequivalence

هدف از مطالعه Bioequivalence، اثبات این قضیه است که میزان جذب فرم ژنریک داروی تولیدی توسط ما، با برند اصلی یکسان می باشد. یعنی بیمار چه داروی تولیدی ما را استفاده کند و چه برند اصلی را، سرعت و میزان جذب دارو در هر دو تا فرمولاسیون یکی می باشد. (دکتر رویینی به طور مفصل این مبحث را توضیح می دهند).

روش انجام تست: شرکت سازنده با یک شرکتی قرار داد می بندد که کارش پیدا کردن داوطلب های سالم است. این داوطلب ها داروی فرم ژنریک و برند اصلی را با یک فاصله مشخص استفاده می کنند و سپس  $C_{max}$  و  $AUC$  و  $T_{max}$  دارو مقایسه می شود که اگر در دو فرمولاسیون یکسان باشد، می گویند دو دارو کینتیک یکسان دارند.

✓  $T_{max}$  و  $C_{max}$ : برآیندی از سرعت رسیدن دارو به بدن

✓  $AUC$ : برآیندی از مقدار داروی رسیده به بدن

این تست همان طور که معلوم است، تست هزینه بر و زمانبری است که به ضرر شرکت می باشد. از طرفی ایران این تست را اصولی انجام نمی دهد و تمام پروسه مربوط به تست Bioequivalence محرمانه می ماند (برخلاف کشورهای پیشرفته) پس به جای آن، روش های جایگزینی وجود دارد که براساس کلاس بندی می باشند. کلاس بندی هایی که در این جلسه توضیح داده خواهد شد فقط برای فرم IR (سریع الرهش) صدق می کند.

➤ تست BCS یا Biowaiver (چشم پوشی زیستی !!!): یعنی جایگزین کردن روش in-vitro با روش هزینه بر in-vivo (Bioequivalence)

➤ تست BCS فقط برای اشکال IR دارویی صدق می کند و می گوید در صورت داشتن Solubility یکسان خود دارو و سرعت Dissolution و میزان Permeability یکسان در بدن، دو فرمولاسیون از یک ماده موثره، حتما میزان جذب یکسان خواهند داشت. پس عوامل کنترل کننده جذب دارو سه فاکتور زیر می باشد.

۱. Solubility

۲. Permeability

۳. Dissolution

✓ سوال: حال اگر هیچ کدام از این سه فاکتور عامل تعیین کننده نباشند (یعنی هر سه خیلی خوب باشند) چی؟

✓ پاسخ: آن وقت به طور حتم تمام فرمولاسیون یک دارو، جذب یکسان خواهند داشت و تنها عامل محدود کننده، دستگاه گوارش خود فرد می باشد. عملا دارو به قول استاد هلو می باشد و نوع فرمولاسیون تاثیری بر روی جذب دارو ندارد.

کلاس بندی BCS: تقسیم بندی داروها براساس دو فاکتور سلوبیلیتی و پرمبیلیتی (که با زدن نام دارو و کلاس BCS در اینترنت، کلاس دارو را می توان بدست آورد و یک داده ی مشخص است)

توضیحات	Permeability	Solubility	کلاس BCS
باید دیس سلوشن بررسی شود	بالا	بالا	کلاس ۱
عامل کنترل کننده Solubility است و به تبع آن دیس سلوشن نیز عامل کنترل کننده می شود و از این رو معمولاً اجازه waive نمی دهند.	بالا	پایین	کلاس ۲
عامل کنترل کننده Permeability یا همان جذب است و در حل شدن مشکلی ندارد از این رو با شرط اکسی بیان مناسب برای بهبود جذب، اجازه waive می دهند. (به جز FDA)	پایین	بالا	کلاس ۳
به سختی اجازه waive می دهند.	پایین	پایین	کلاس ۴

(۱) تعریف بالا بودن Solubility :

✓ تعریف FDA: اینکه دارو در محدوده PH ۱ تا ۷,۵ بتواند با بیشترین دوز در کمتر از ۲۵۰ سی سی حل شود را گویند. (یعنی حل شدن، مستقل از PH باشد). اگر بیشتر از ۲۵۰ سی سی بشود، Solubility پایین گویند (حتی اگر ۲۷۰ سی سی باشد).

✓ تعریف اروپا: محدوده PH ۱ تا ۶,۸ را به جای ۱ تا ۷,۵ قبول دارد که منطقی تر هم هست زیرا داروهای تست BCS سریع الرهش هستند و به ناحیه انتهای دستگاه گوارش نمی رسند و از طرفی PH انتهای روده نیز ۶,۸ می باشد (به عبارتی FDA بیش از اندازه سخت گیر است!)

(۲) تعریف بالا بودن Permeability :

✓ تعریف FDA: باید حداقل ۹۰ درصد از مقدار دوز دارویی خورده شده، توسط دستگاه گوارش جذب شود. اگر این ۹۰ بشود ۸۹ هم، دیگر پرمبیلیتی بالا محسوب نمی شود.

✓ تعریف اروپا: می گوید ۹۰ درصد بسیار سختگیرانه است زیرا کلا ۳۰ تا ۴۰ دارو در این محدوده ی جذب هستند و ۸۵ درصد به بالا را هم قبول دارد.

در صورت داشتن سلوبیلیتی و پرمبیلیتی خوب یک دارو، حال نگاه می کنیم که سرعت انحلال یا همان دیس سلوشن در بدن بالاست یا نه که اجازه Biowaive دهند!

### ۳) تعریف بالا بودن سرعت Dissolution:

اینکه بتوانیم نشان دهیم بیش از ۸۵ درصد ماده در کمتر از ۳۰ دقیقه آزاد می شود. البته به دو شرط حجم حداقل ۹۰۰ سی سی ماندن و اینکه در هر سه بافر (معده، ابتدای روده، روده) این سرعت را داشته باشد.

انجام تست F2 یا همان فاکتور شباهت برای مقایسه سرعت انحلال دو فرمولاسیون ژنریک و برند دارو ضروری می باشد. پس برخلاف دو فاکتور قبلی سلوبیلیتی و پرمبیلیتی که داده های مشخصی می باشند، برای نشان دادن بالا بودن سرعت انحلال، شرکت باید تست F2 را انجام دهد.

✓ یاد آوری: شرط انجام تست F2 این است که مجموع اختلاف های دو فرمولاسیون در زمان هایی که اختلاف زیاد است را نیز در داده آماری وارد کنیم نه اینکه فقط اختلاف های کم را وارد کنیم. (تقلب نکنیم  
(:D

✓ روش کار به این صورت است که فقط یک نقطه از اختلاف مقدار دو فرمولاسیون پس از ۸۰ درصد آزاد شدن ماده را اجازه داریم وارد داده آماری کنیم، زیرا پس از مرز ۸۰ درصد آزادی ماده، تفاوت مقدار دو فرمولاسیون بسیار کم می شود.

✓ در تست F2 اگر در کمتر از ۱۵ دقیقه، بیش از ۸۰ درصد آزاد سازی داشته باشیم، دیگر نیازی به انجام تست F2 نمی باشد زیرا سرعت انحلال بسیار بالا و خوب است. (very rapidly dissolving)

نکته: در مورد دیس سلوشن، FDA تاکید کرده است که برای انجام تست دیس سلوشن حتما از دستگاه Paddle با حجم ۹۰۰ میلی لیتر و ۵۰ rpm استفاده شود. در صورتی که مجبور باشیم به جای پدل از Basket استفاده کنیم، هر دوری که مونوگراف برای پدل تعیین کرده را برای بسکت باید دو برابر کنیم و برعکس.

علاوه بر سر شرط خوب بودن سلوبیلیتی و پرمبیلیتی و دیس سلوشن، سه شرط دیگر نیز وجود دارد که در نهایت با داشتن این ۶ شرط اجازه ی Biowaiver شدن دارو داده می شود.

۴) پایداری در محیط دستگاه گوارش.

۵) پنجره درمانی، باریک نباشد.

✓ تعریف پنجره درمانی باریک: نسبت مینیمم دوز سمی به مینیمم دوز موثر کمتر از ۳ باشد.

✓ تعریف دیگر از پنجره درمانی باریک: فاصله اطمینان در محدوده ۹۰ الی ۱۱۰ درصد باشد. به عبارت دیگر با برند کمتر از ۱۰ درصد تفاوت داشته باشد، در صورتی که در داروهایی که پنجره درمانی باریک ندارند این محدوده به ۲۰ درصد می رسد (۸۰ الی ۱۲۰ درصد) (دکتر رویینی این مبحث را مفصل توضیح خواهند داد).

۶) اکسی پیمان های تایید شده توسط FIP استفاده شود. (مهمترین شرط)

FIP تحت نظر سازمان بهداشت جهانی می باشد و در نهایت FIP باید این ۶ شرط را بررسی کرده و تایید کند تا شرکت اجازه دارد دارو را بدون تست in-vivo وارد بازار کند یا نه. البته به این نکته نیز توجه می شود که آیا تا الان شرکتی تست Bioequivalence را روی دارو انجام داده یا نه و اینکه نتیجه چگونه بوده.

✓ صرفاً جهت اطلاع: WHO یک لیست از داروهای ضروری هر کشور را تهیه کرده است که FIP به آنها اجازه waive شدن می دهد.

Regulator	کلاس ۱	کلاس ۲	کلاس ۳	کلاس ۴
FDA	تنها فاکتور تعیین کننده دیس سلوشن است که اگر بالا باشد، اجازه waive می دهد. (البته باید سه شرط دوم نیز رعایت شود!)	اجازه waive نمی دهد.	اجازه waive نمی دهد.	اجازه waive نمی دهد.
اروپا	مشابه FDA	مشابه FDA	با شرط انتخاب اکسی پیمان مناسب، اجازه waive می دهد.	
WHO (FIP)	مشابه FDA	به NSAIDS اجازه waive می دهد.	مشابه اروپا	

NSAIDS چون فقط در معده نامحلول هستند و در PH بالاتر روده مشکلی ندارند و محل جذبشان در روده است، توسط WHO اجازه waive داده می شود.

اکسی پیمان مناسب: اکسی پیانی که از نظر نوع و مقدار، عین برند باشد.

در مورد کلاس ۴، استاد توضیح خاصی در مورد اروپا و WHO نداده و فقط گفتند به سختی اجازه waive می دهند.

FDA فقط کلاس یک را قبول دارد و کلاس دو را فقط WHO

نکات مربوط به امتحان میانترم :

۵ نمره از مبحث بیوفارمسی به صورت تستی و جواب کوتاه ، اسم دارو رو نمی خوان

سه تا مسئله ۵ نمره ای

خسته نباشید دوستان ☺