

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-2-155-163>
УДК 615.31:661



Обзорная статья / Review article

Взаимосвязь фармацевтической разработки и доклинических исследований (обзор)

И. Н. Ампилогова✉, М. В. Карлина✉✉, В. Г. Макаров, М. Н. Макарова

АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», 188663, Россия, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, г. п. Кузьмолловский, ул. Заводская, д. 3, корп. 245

✉ Контактное лицо: Ампилогова Ирина Николаевна. E-mail: ampilogova.in@doclinika.ru

✉ Контактное лицо: Карлина Марина Валерьевна. E-mail: karlina.mv@doclinika.ru

ORCID: И. Н. Ампилогова – <https://orcid.org/0000-0003-0833-3371>; М. В. Карлина – <https://orcid.org/0000-0002-6292-8934>;
В. Г. Макаров – <https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>; М. Н. Макарова – <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>.

Статья поступила: 04.03.2022

Статья принята в печать: 18.04.2023

Статья опубликована: 25.05.2023

Резюме

Введение. Создание инновационного высокоэффективного и конкурентоспособного лекарственного препарата является долгим и дорогостоящим процессом, результат которого достаточно сложно спрогнозировать заранее. Для ускорения выхода нового препарата на рынок и снижения материальных затрат разработчика целесообразным является включение доклинических экспериментов непосредственно в процесс лабораторной фармацевтической разработки.

Текст. Цель настоящей работы заключается в создании обоснованного подхода к осуществлению лабораторной фармацевтической разработки с привлечением исследований *in vivo*. Включение доклинических исследований в процесс лабораторной фармацевтической разработки позволит исключить негативное влияние фармацевтических факторов на биодоступность лекарственного средства (ЛС), избежать ошибок при выборе вспомогательных веществ (ВВ), а также снизить материальные и временные затраты. Перечисленные в обзоре примеры, демонстрирующие актуальность проведения доклинических экспериментов на разных этапах лабораторной фармразработки, позволили описать более четкий алгоритм действий при осуществлении лабораторной фармацевтической разработки нового лекарственного препарата с момента выбора молекулы-кандидата в ЛС.

Заключение. Для повышения вероятности успешности фармацевтической разработки на этапе выбора лекарственной формы и ее состава необходимо проведение экспериментов по изучению фармакокинетики и/или фармакодинамики, что позволит разработать лекарственный препарат с оптимальным фармакокинетическим профилем, снизить количество доклинических исследований, стоимость разработки и обеспечить успешную трансляционность данных в клиническую практику.

Ключевые слова: фармацевтическая разработка, доклинические исследования, Quality by Design, качество путем разработки, традиционная разработка, улучшенный подход

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. И. Н. Ампилогова, М. В. Карлина собрали и обработали материалы, написали статью. М. Н. Макарова и В. Г. Макаров редактировали и анализировали материалы. Все авторы участвовали в обсуждении результатов.

Для цитирования: Ампилогова И. Н., Карлина М. В., Макаров В. Г., Макарова М. Н. Взаимосвязь фармацевтической разработки и доклинических исследований. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(2):155–163. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-2-155-163>

The Interconnection Between Pharmaceutical Development and Preclinical Research (Review)

Irina N. Ampilogova✉, Marina V. Karlina✉✉, Valery G. Makarov, Marina N. Makarova

JSC "RMC "HOUSE OF PHARMACY", 3/245, Zavodskaya str., Kuzmolovsky, Vsevolzhski district, Leningrad region, 188663, Russia

✉ Corresponding author: Irina N. Ampilogova. E-mail: ampilogova.in@doclinika.ru

✉ Corresponding author: Marina V. Karlina. E-mail: karlina.mv@doclinika.ru

ORCID: Irina N. Ampilogova – <https://orcid.org/0000-0003-0833-3371>; Marina V. Karlina – <https://orcid.org/0000-0002-6292-8934>;
Valery G. Makarov – <https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>; Marina N. Makarova – <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>.

Received: 04.03.2022

Revised: 18.04.2023

Published: 25.05.2023

Abstract

Introduction. Pharmaceutical development of an innovative highly effective and competitive drug is a long and expensive process, the result of which is quite difficult to predict in advance. To speed up the entry of a new drug to the treatment and reduce the developer's material costs, it is advisable to include preclinical experiments in the process of creating a drug.

Text. The purpose of this work is to create a justified approach to the implementation of laboratory pharmaceutical development involving *in vivo* studies. The inclusion of preclinical studies in the process of laboratory pharmaceutical development will eliminate the negative impact of pharmaceutical factors on the bioavailability of a drugs and avoid errors in the selection of excipients, as well as reduce material and time costs. The review presents examples that demonstrate the relevance of conducting preclinical experiments at different stages of pharmaceutical development. These examples made it possible to describe a clearer algorithm of actions in the laboratory pharmaceutical development of a new drug from the moment a drug candidate molecule is selected.

© Ампилогова И. Н., Карлина М. В., Макаров В. Г., Макарова М. Н., 2023

© Ampilogova I. N., Karlina M. V., Makarov V. G., Makarova M. N., 2023

Conclusion. Due to increase the probability of successful pharmaceutical development at initial stage, it is necessary to carry out pharmacokinetic and/or pharmacodynamic experiments to make it possible to develop a drug with an optimal pharmacokinetic profile, reduce the number of preclinical studies, the cost of development, and ensure successful translation of data into clinical practice.

Keywords: pharmaceutical development, preclinical studies, Quality by Design, traditional development, improved approach

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Irina N. Ampilogova, Marina V. Karlina collected and processed materials, wrote an article. Valery G. Makarov, Marina N. Makarova edited and analyzed the materials. All authors participated in the discussion of the results.

For citation: Ampilogova I. N., Karlina M. V., Makarov V. G., Makarova M. N. The interconnection between pharmaceutical development and preclinical research. *Drug development & registration*. 2023;12(2):155–163. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-2-155-163>

ВВЕДЕНИЕ

Создание инновационного высокоэффективного и конкурентоспособного лекарственного препарата – это комплексный многостадийный процесс, состоящий из нескольких этапов. На первом этапе осуществляется поиск фармакологически активных веществ. Для этого могут проводиться фундаментальные исследования, целью которых является более глубокое изучение патогенеза заболевания, открытие новых мишеней. На этом этапе важно проанализировать все имеющиеся знания как о механизме возникновения и развития заболевания, его основных симптомах, так и о существующих лекарственных препаратах, рекомендованных для лечения данного заболевания, включая их возможные побочные реакции. Одновременно может происходить скрининг или моделирование новых соединений, способных оказать фармакологическое воздействие по уже известным механизмам. Их специфическая активность может изучаться как в экспериментах *in vitro*, так и *in vivo*. По полученным результатам исследований первого этапа выбираются и оптимизируются кандидаты, доказываются их фармакологическая активность и безопасность.

На следующем этапе осуществляется лабораторная фармацевтическая разработка готовой лекарственной формы (ГЛФ) на основе выбранной фармакологически активной субстанции (АФС). Цель фармацевтической разработки – создание препарата соответствующего качества. Применение современной концепции Quality-by-Design (QbD, «качество путем разработки»), заявленной в руководстве ICH Q8 «Фармацевтическая разработка»¹ [1], позволяет ми-

нимизировать риск производства некачественного лекарственного средства (ЛС). В данной концепции под «качеством препарата» подразумеваются технологические аспекты, обеспечивающие его стабильность в течение срока годности, при этом требования к сохранению активности АФС и ее фармакокинетическому профилю отсутствуют.

После проведения работ по разработке состава и технологии ЛС его эффективность и безопасность согласно рекомендациям² оценивается в результате комплексного доклинического исследования [изучение фармакокинетики (ФК), фармакодинамики (ФД) и токсичности]. Общепринятая схема начального этапа разработки лекарственного средства представлена на рисунке 1.

Несмотря на то, что на этапе лабораторной фармацевтической разработки доклинические исследования не являются обязательными, их включение в процесс создания ЛС является целесообразным, а в ряде случаев необходимым элементом разработки, так как при их проведении может быть выявлена низкая биодоступность и, как следствие, низкая эффективность препарата, отсутствие требуемых фармакокинетических характеристик и т. д. [2, 3]. Установление нежелательных характеристик нового ЛС потребует дальнейшей доработки его состава и технологии, что увеличит время выхода на рынок нового ЛС. При этом современные компании-производители ЛС нацелены на поиск всевозможных способов сокращения продолжительности различных этапов разработки препаратов [4].

Представленный обзор литературных данных посвящен вопросам актуальности проведения доклинических исследований на этапе лабораторной фармацевтической разработки ЛС.

Известно, что на биодоступность ЛС влияют факторы, связанные с биофармацевтическими характе-

¹ ICH Topic Q8 (R2). Part I. Pharmaceutical Development (EMA/CHMP/167068/2004 Note for Guidance on Pharmaceutical Development). Part II. Annex Pharmaceutical Development (EMA/CHMP/167068/2004 Annex to Note for Guidance on Pharmaceutical Development). Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-pharmaceutical-development_en.pdf. Accessed: 12.04.2022.

² Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К; 2012. 944 с.

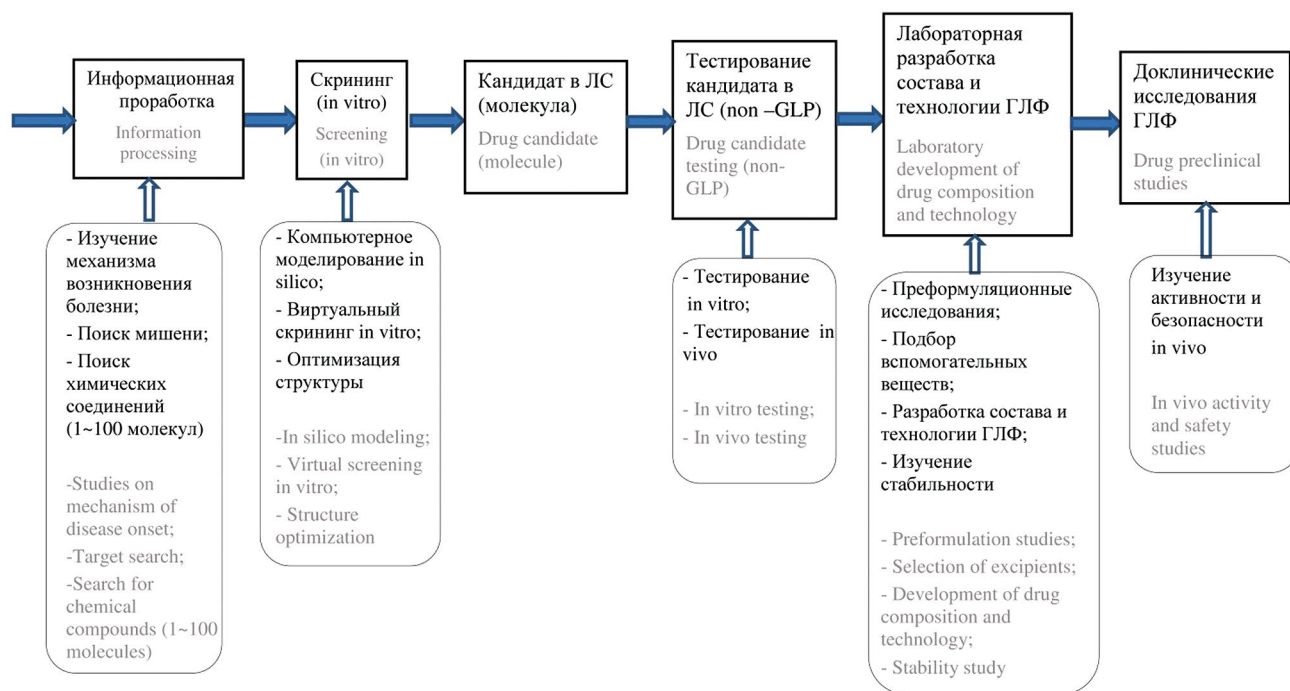


Рисунок 1. Общепринятая схема начального этапа разработки лекарственного средства

Figure 1. The generally accepted scheme for the initial stage of drug development

ристиками ГЛФ, к которым относятся: физико-химические свойства АФС, природа и количество вспомогательных веществ (ВВ), технологические параметры производственного процесса, лекарственная форма и пути ее введения [2, 5] (таблица 1).

Физико-химическое состояние АФС, влияющее на биодоступность ЛС, включает в себя такие характеристики, как размер частиц, полиморфизм, агрегатное состояние, физико-химические свойства (рН, растворимость, оптическая активность и т. д.), степень чистоты [6] и др. При этом наибольшее влияние на фармакологический эффект оказывают растворимость, размер частиц и полиморфизм АФС [7–10].

Одним из способов повышения растворимости АФС является уменьшение ее размера частиц (микронизация) [11, 12]. Необходимая степень измельчения и, соответственно, конкретный размер частиц АФС, определяющие скорость растворения, абсорбции и терапевтический эффект ЛС, обосновываются как правило исходя из результатов доклинических экспериментов. Так, для создания препаратов местного действия показана эффективность уменьшения размера частиц будесонида до ~230 нм при его ректальном введении в виде наносuspension: выявлено уменьшение макро- и микроскопических характеристик воспаления в стенке толстого кишечника мышей, а также снижение количества воспалительных макрофагов и интерлейкин- β -продуцирующих CD11b+ клеток в ткани толстой кишки по сравнению

с группой, получавшей микросuspension будесонида (с размером частиц ~2 мкм) [12].

На модели острого воспалительного каррагенинового отека у крыс была отмечена более высокая противовоспалительная активность микронизированного дексаметазона, включенного в липидные эмульсии, по сравнению с исходной субстанцией [13]. Даже в случае пептидных субстанций, пероральное применение которых ограничено их низкой энзиматической устойчивостью [2], измельчение субстанции до 10 мкм приводило к положительному влиянию на скорость и степень ее всасывания и, как следствие, на величину биодоступности у белых беспородных крыс [14].

Микронизация очищенной флавоноидной фракции, на 90 % состоящей из диосмина и широко применяемой для лечения венозных и геморроидальных патологий, приводила к значительному усилению защитных эффектов в отношении проницаемости макромолекул при реперфузионном повреждении защитного мешка хомяка по сравнению с неизмельченной фракцией [15].

В то же время чрезмерное измельчение субстанции вследствие появления электростатического заряда может вызывать агрегацию и агрегацию ее частиц, потерю сыпучести, снижение стабильности и т. д. Так, при микронизации кальциферола до размера частиц <10 мкм наблюдается его быстрая инактивация и выведение из организма, снижение стабильности и усиление побочного действия [16].

Таблица 1. Факторы, влияющие на биодоступность АФС

Table 1. Factors affecting on bioavailability of API

№ п/п №	АФС API	Фактор, влияющий на биодоступность Bioavailability affecting factor	Результат Result	Литература Reference
1	Будесонид Budesonide	Размер частиц Particle size	Увеличение противовоспалительной активности, повышение местной переносимости Increased anti-inflammatory activity, local tolerance	[12]
2	Дексаметазон Dexamethasone	Размер частиц Particle size	Повышение противовоспалительной активности Increased anti-inflammatory activity	[13]
3	Пептидная субстанция Peptide substance	Размер частиц / вспомогательные вещества Particle size / excipients	Повышение биодоступности Increased bioavailability	[3, 14]
4	Флавоноидный комплекс Flavonoid Complex	Размер частиц Particle size	Повышение эффективности Increased bioavailability	[15]
5	Кальциферол Calciferol	Размер частиц Particle size	Снижение эффективности, биодоступности, усиление побочных эффектов Decreased efficacy, bioavailability, increased side effects	[16]
6	Карведиол Carvedilol	Включение в состав твердой дисперсии (повышение растворимости) Incorporation into solid dispersion (increased solubility)	Повышение биодоступности Increased bioavailability	[18]
7	Ламотриджин Lamotrigine	Включение в состав твердой дисперсии (повышение растворимости) Incorporation into solid dispersion (increased solubility)	Повышение биодоступности Increased bioavailability	[19]
8	Празиквантел Praziquantel	Полиморфизм Polymorphism	Повышение растворимости и эффективности Improved solubility and efficiency	[22]
9	Агомелатин Agomelatine	Полиморфизм Polymorphism	Повышение скорости растворения и биодоступности Increased dissolution rate and bioavailability	[23]
10	Валнемулин Valnemulin	Полиморфизм Polymorphism	Повышение биодоступности Increased bioavailability	[24]
11	Циметидин Cimetidine	Вспомогательные вещества Excipients	Снижение биодоступности в присутствии гидроксипропилметилцеллюлозы и талька Decreased bioavailability in the presence of hydroxypropyl methylcellulose and talc	[29]
12	Цетилпиридиния хлорид Cetylpyridinium chloride	Вспомогательные вещества Excipients	Снижение эффективности в присутствии магния стеарата Decreased effectiveness in the presence of magnesium stearate	[30]
13	Ранитидин Ranitidine	Вспомогательные вещества Excipients	Влияние на биодоступность в зависимости от пола животного Effect on bioavailability depending on the sex of the animal	[31]
14	Венетоклакс Venetoclax	Вспомогательные вещества Excipients	Позитивное влияние на биодоступность <i>in vitro</i> не подтвердилось <i>in vivo</i> A positive effect on bioavailability <i>in vitro</i> was not confirmed in <i>in vivo</i>	[32]
15	Итраконазол Itraconazole	Вспомогательные вещества + технологический процесс Excipients + technology	Позитивное влияние на биодоступность <i>in vitro</i> не подтвердилось <i>in vivo</i> A positive effect on bioavailability <i>in vitro</i> was not confirmed in <i>in vivo</i>	[34, 35]
16	Аторвастатин кальция Atorvastatin calcium	Вспомогательные вещества + технологический процесс Excipients + technology	Повышение биодоступности Increased bioavailability	[36]

Альтернативным процессу измельчения способом повышения растворимости является создание твердых дисперсных систем, представляющих собой дисперсии одной или нескольких АФС в матриксе, находящегося в твердом состоянии. В качестве матрикса могут выступать поливинилпирролидон (ПВП), полиэтиленгликоль, полиметакрилаты, полаксомеры, сахара (фруктоза, манноза, глюкоза) и другие поверхностно-активные носители [17]. Так, создание твердой дисперсии (ТД) плохо растворимого вещества карведиола, являющегося вазодилатирующим, антиаритмическим средством, на основе лауроил макрогол-32 глицерида (Gelucire® 44/14, Gattefosse) привело к пятикратному увеличению его растворимости *in vitro*. В экспериментах *in vivo* после перорального введения крысам линии Sprague-Dawley ТД карведиола наблюдалось значительное увеличение биодоступности: на 169 % выше по сравнению с чистой суспензией ЛС [18]. Эффективность применения плохо растворимой субстанции ламотриджина, предназначенной для лечения эпилепсии и биполярных расстройств, в виде ТД с полиэтиленгликолем-6000 подтвердилась при изучении фармакокинетики, проводимом на самцах крыс линии Wistar. Однократное пероральное применение ТД привело к значительному увеличению таких показателей, как C_{max} , t_{max} и AUC по сравнению с исходной субстанцией, что явилось доказательством увеличения биодоступности ламотриджина, входящего в состав ТД [19].

Стабильность и эффективность ЛС также во многом зависит от кристаллической модификации АФС, содержащейся в препарате [20]. Полиморфизм – это способность индивидуального вещества существовать в состояниях с различной кристаллической структурой (полиморфных модификациях) [21]. Выбор той или иной модификации обычно обосновывается исходя из результатов, полученных в экспериментах *in vitro*, но для подтверждения потенциальной терапевтической эффективности предпочтительно получать доказательства и в экспериментах на животных. Так, в работе [22] было показано, что превращение исходного празиквантела, обладающего антигельминтным действием, в форму В положительно влияет на растворимость в воде и собственную скорость растворения. Форма В характеризовалась не только длительной стабильностью, но и высокой активностью в экспериментах на инфицированных в течение 49 дней NMRI мышах. Из трех полиморфных модификаций антидепрессанта агомелатина наибольшую степень растворения проявила форма III. Результаты были подтверждены в опытах на собаках [23]. При разработке ветеринарного препарата на основе синтетического антибиотика валнемулина, для которого были разработаны полиморфные модификации, было установлено, что форма I харак-

теризуется в 2,6 раза большей растворимостью, чем форма II. Перспективность применения этой модификации валнемулина для создания ветеринарного препарата подтверждена результатами фармакокинетического эксперимента на свиньях [24].

Важным фактором, влияющим на биодоступность ЛС, являются вспомогательные вещества. ВВ, некогда рассматриваемые как индифферентные компоненты, применяемые для формирования ГЛФ [2], за счет собственных физико-химических свойств могут влиять на скорость и полноту всасывания АФС [25–27]. В настоящее время опубликованы результаты большего числа исследований, отражающих влияние ВВ на биодоступность и фармакологический эффект лекарственных препаратов [28]. Например, в работе [29] было отмечено снижение абсорбции циметидина в присутствии гидроксипропилметилцеллюлозы и талька в составе капсул. Для предотвращения получения подобных результатов рекомендуется в процессе фармацевтической разработки ГЛФ проводить пилотные доклинические эксперименты, результаты которых позволят в дальнейшем минимизировать доработку составов.

Так, по результатам изучения антимикробного действия экспериментальных таблеток различных составов на основе цетилпиридиния хлорида было установлено, что для сохранения фармакологической активности АФС требуется исключение или внесение ограниченного количества магния стеарата в лекарственную форму цетилпиридиния хлорида [30]. Выбор оптимального состава дипептида ГБ-115 для перорального применения осуществлен в результате фармакокинетического исследования опытных образцов на крысах. Выявленное на 190 % увеличение относительной биодоступности составов с ГБ-115, содержащих ТД на основе ПВП и гидроксипропилметилцеллюлозу – гидрофильную матрицу, обеспечивающую контролируемую доставку активного вещества, позволило сократить количество экспериментов по фармацевтической разработке и перейти к фармакологическим исследованиям [3].

При выборе оптимального солюбилизатора для ранитидина при создании ГЛФ для перорального применения были изучены такие соединения, как полиэтиленгликоль-2000, кремофор RH 40, полксамер 188, твин-80 и спан-20. Результаты эксперимента *in vivo* (фармакокинетика на самцах и самках крыс линии Wistar при однократном пероральном введении) показали, что полиоксиэтилированные солюбилизаторы (полиэтиленгликоль-2000, кремофор RH 40, полксамер 188 и твин-80) повышали биодоступность ранитидина только у самцов, а неполиоксиэтилированный солюбилизатор спан-20 значительно увеличивал биодоступность ранитидина у

крыс обоих полов. Эти результаты имеют важное значение для использования полиоксисилированных солюбилизирующих наполнителей в лекарственной форме в свете их половой специфической модуляции биодоступности ЛС, являющихся субстратами Р-гликопротеина [31].

Влияние внесения ингибиторов осаждения для поддержания супернасыщения липофильных составов на основе венетоклакса, селективного ингибитора антиапоптозного белка В-клеточной лимфомы (BCL-2), было изучено с применением *in silico* – *in vitro* – *in vivo* подхода [32]. Скрининг различных ингибиторов осаждения *in silico* и *in vitro* показал преимущества их наличия в системе с точки зрения длительного перенасыщения и увеличения биодоступности, при этом в экспериментах *in vivo* на свиньях породы Ландрас добавление ингибиторов осаждения, наоборот, приводило к уменьшению биодоступности. Таким образом, показано, что, несмотря на предполагаемый риск преципитации венетоклакса при создании супернасыщенных липофильных составов, включение в систему ингибиторов осаждения не является целесообразным.

В работе [33] также были выявлены различия в экспериментах *in vitro* – *in vivo* при подборе оптимальных супердезинтегрантов для АФС с различными физико-химическими свойствами. Так, было установлено значимое взаимодействие таких дезинтегрантов, как кроскармелоза натрия и натрия крахмала гликолят с амфифильными АФС, приводившие к снижению растворимости лекарственных субстанций в условиях *in vitro*, при этом ухудшения биодоступности данных составов при их пероральном приеме в условиях *in vivo* обнаружено не было.

Влияние технологического процесса на биофармацевтические характеристики ЛС в большей степени изучено при производстве таблетированных форм. Наиболее подробное обоснование требуется при описании выбора способов приготовления таблетмассы и параметров прессования [5, 6]. Доказательством необходимости изучения технологического процесса (например, способа грануляции) является результат исследования высвобождения итраконазола из таблетированных форм на основе ТД по сравнению с существующим зарегистрированным препаратом, не содержащим ТД [34]. Скорость растворения итраконазола из таблеток на основе ТД была высокой: более 90 % высвобождалось в течение 10 минут по сравнению с менее чем 20 % итраконазола, высвободившегося из капсул Sporanox®. При этом биодоступность итраконазола из исследуемых препаратов в опытах на крысах и кроликах оказалась сравнимой. Полученные результаты позволили авторам работы сделать вывод о том, что при прогнозировании абсорбции итраконазола *in vivo*, кроме сведений по

растворению ЛС *in vitro*, целесообразно учитывать и другие факторы, влияющие на биодоступность, например способ грануляции.

Тщательное обоснование состава и технологии получения пеллет на основе ТД итраконазола позволили достичь трехкратного увеличения биодоступности *in vivo* по сравнению с препаратом Sporanox® [35].

В работе [36] был рассмотрен выбор технологии создания ГЛФ аторвастатина кальция с увеличенной биодоступностью путем создания двухслойных таблеток, один слой которых был получен прессованием ядра из таблетмассы, изготовленной путем влажной грануляции аторвастатина кальция раствором ПВП, с последующим нанесением слоя нарингинина методом прямого прессования. Исследование было основано на результатах предварительных доклинических исследований на крысах, где было установлено временное и дозозависимое влияние предварительного воздействия нарингинина на улучшение биодоступности аторвастатина кальция.

Перечисленные примеры отражают аспекты, позволяющие систематизировать подходы к фармацевтической разработке и сократить финансовые и временные затраты на разработку ЛС. Основываясь на собственном опыте и исходя из собранных и проанализированных данных литературы, для реализации поставленной цели исследования нами был разработан более детальный алгоритм осуществления лабораторной фармацевтической разработки с элементами доклинических исследований (рисунок 2).

Данный алгоритм согласуется с представленным в работе [4] подходом, отражающим любой этап научно-исследовательской деятельности по созданию и разработке ЛС как циклический комплекс выполнения работ, и демонстрирует процедуру осуществления лабораторной фармацевтической разработки нового лекарственного препарата с момента выбора молекулы-кандидата в ЛС.

Предложенная последовательность действий, а именно проведение доклинических исследований на этапе лабораторной фармацевтической разработки (когда состав препарата еще не выбран окончательно), не является обязательной согласно современным регуляторным требованиям и, как следствие, не так часто реализуется на практике. Внедрение доклинических исследований в процессе фармацевтической разработки позволяет учитывать индивидуальные особенности всех компонентов разрабатываемого ЛС, оценивать потенциальное влияние взаимодействия конкретной АФС с ВВ при исследуемом пути введения на действие разрабатываемого ЛС, обеспечить успешную трансляционность данных в клиническую практику, сократить стоимость разработки и ускорить выход нового препарата на потребительский рынок.

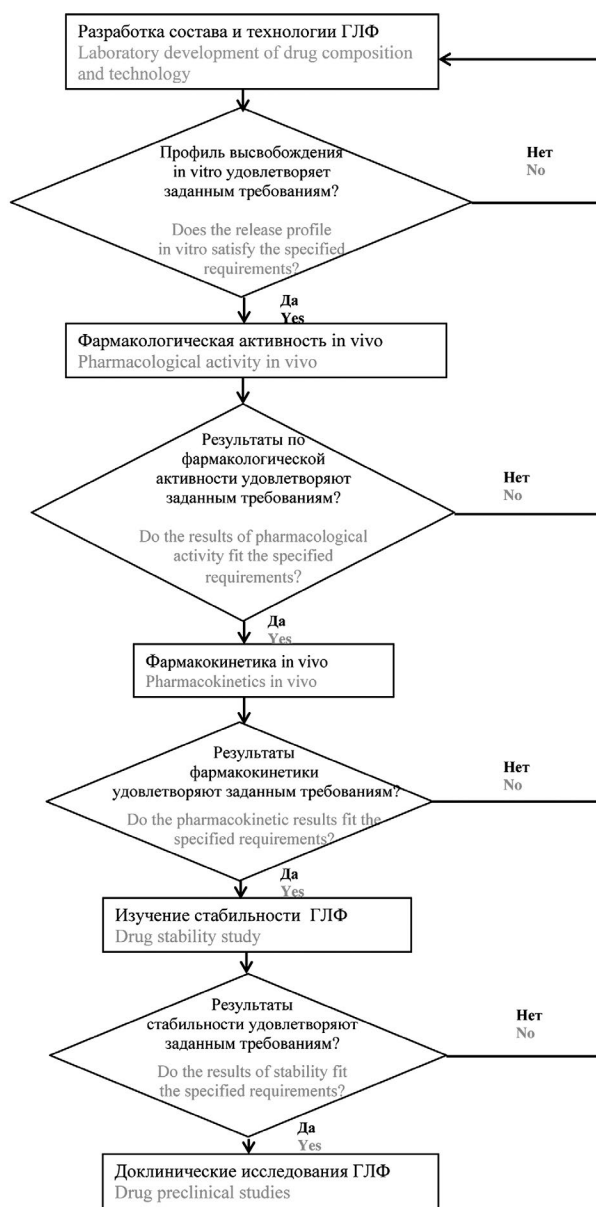


Рисунок 2. Алгоритм действий при осуществлении лабораторной фармацевтической разработки с элементами доклинических исследований

Figure 2. Algorithm of actions in the implementation of laboratory pharmaceutical development with elements of preclinical studies

ЛИТЕРАТУРА

- Басевич А. В., Дзюба А. С., Каухова И. Е., Андреева П. И. Разработка алгоритма создания нового препарата. Стадия 1: Фармацевтическая разработка. *Формулы фармации*. 2019;1(1):22–31. DOI: 10.17816/phf18519.
- Мирошниченко И. И., Кравцова О. Ю. Организация фармакокинетических исследований. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2021;3(12):12–19. DOI: 10.37489/2587-7836-2021-3-12-19.
- Жердев В. П., Бойко С. С., Шевченко Р. В., Гудашева Т. А. Роль фармакокинетических и биофармацевтических исследований при создании новых дипептидных лекарственных средств (экспериментальное исследование). *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2017;1:3–10.
- Белов М. В., Шахмурадян В. А. Совершенствование бизнес-процессов фармацевтического предприятия на этапе доклинической

- разработки лекарственного средства. *Бизнес-информатика*. 2019;13:17–27. DOI: 10.17323/1998-0663.2019.4.17.27.
- Сеткина С. Б., Хишова О. М. Биофармацевтические аспекты технологий лекарственных средств и пути модификации биодоступности. *Вестник ВГМУ*. 2014;13(4):162–172.
- Khan A. D., Singh L. Various techniques of bioavailability enhancement: a review. *Journal of drug delivery and therapeutics*. 2016;6(3):34–41. DOI: 10.22270/jddt.v6i3.1228.
- Gupta R. J., Nagar V., Ansari J., Sharma A., Sarkar K., Mohd A. K. Bioavailability enhancement techniques for poorly soluble drugs: a review. *Asian journal of pharmaceutical research and development*. 2020;8:75–78. DOI:0.22270/ajprd.v8i2.664.
- Самылина И. А., Тенцова А. И., Рудакова И. П., Ильина И. Г., Скачилова С. Я., Шилова Е. В. Биофармацевтические аспекты фармакопейных субстанций. *Фармация*. 2012;8:29–32.
- Ковалева Е. Л., Багирова В. Л., Шаназаров К. С. Совершенствование методологических подходов к стандартизации фармацевтических субстанций. *Химико-фармацевтический журнал*. 2010;4(1):35–42.
- Bansal K., Pankaj P., Rao P. R. T., Sathapathy K. P. A., Kochhar P. S. Micronization and dissolution enhancement of norethindrone. *International journal of research in pharmacy and chemistry*. 2011;1(3):315–319.
- Ковалева Ю. С., Зяблицкая Н. К. Микронизация глюкокортикоидных лекарственных препаратов и их применение в медицине. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(27):16–20.
- Date A. A., Halpert G., Babu T., Ortiz J., Kanvinde P., Dimitrion P., Narayan J., Zierden H., Betageri K., Musmanno O., Wiegand H., Huang X., Gumber S., Hanes J., Ensign L. M. Mucus-penetrating budesonide nanosuspension enema for local treatment of inflammatory bowel disease. *Biomaterials*. 2018;185:97–105. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2018.09.005.
- Sabroso C., Moreno-Ortega A., Blanco A. J., Sánchez A. F., Cano-Abad M., Torres-Suarez A. Overcoming glucocorticoid resistances and improving antitumor therapies: lipid and polymers carriers. *Pharmaceutical research*. 2015;32:968–985. DOI: 10.1007/s11095-014-1510-4.
- Колик Л. Г., Жердев В. П., Бойко С. С., Константинопольский М. А., Раскин С. Ю., Гудашева Т. А., Мартынов В. А., Середенин С. Б. Экспериментальная фармакокинетика и фармакодинамика субстанции дипептидного анксиолитика ГБ-115. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2016;11:42–46.
- Cyrino F. Z., Bottino D. A., Lerond L., Bouskela E. Micronization enhances the protective effect of purified flavonoid fraction against postischemic microvascular injury in the hamster cheek pouch. *Clinical and experimental pharmacology and physiology*. 2004;31:159–162. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2004.03974.x.
- Иванникова Е. В., Жердев В. П., Бойко С. С., Блинская Е. В., Турчинская К. Г., Алексеев К. В. Исследование фармакокинетики и биодоступности в создании новых оригинальных лекарственных средств пептидной структуры и их оптимальных лекарственных форм. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2013;2:1–17.
- Демченко Д. В., Джайн (Корсакова) Е. А., Балабаньян В. Ю., Макарова М. Н., Макаров В. Г. Разработка и биофармацевтическая оценка таблеток на основе труднорастворимой субстанции 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацил. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(4):79–87. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-4-79-87.
- Arregui J. R., Kovvasu S. P., Kunamaneni P., Betageri G V. Carvedilol solid dispersion for enhanced oral bioavailability using rat model. *Journal of applied pharmaceutical science*. 2019;9(12):042–050. DOI: 10.7324/JAPS.2019.91207.
- Mohan A., Gundamaraju R. In vitro and in vivo evaluation of fast-dissolving tablets containing solid dispersion of lamotrigine. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2015;5(1):57–64. DOI: 10.4103/2230-973X.147235.
- Рудакова И. П., Ильина И. Г., Скачилова С. Я., Мелентьева Т. А., Михалев О. В., Самылина И. А. Полиморфизм и свойства лекарственных средств. *Фармация*. 2009;8(4):42–44.
- Гильдеева Г. Н. Полиморфизм: влияние на качество лекарственных средств и актуальные методы анализа. *Качественная клиническая практика*. 2017;1:56–60.
- Zanolla D., Perissutti B., Passerini N., Chierotti M. R., Hasa D., Voinovich D., Gigli L., Demitri N., Geremia S., Keiser J., Vioglio P. C., Albertini B. A new soluble and bioactive polymorph of praziquan-

- tel. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2018;127:19–28. DOI: 10.1016/j.ejpb.2018.01.018.
23. Du W., Zhou Y., Gong Y., Zhao C. Investigation of physicochemical properties and in-vitro in-vivo evaluation of agomelatine polymorphs. *Asian journal of pharmaceutical sciences*. 2013;8(3):181–190. DOI: 10.1016/j.ajps.2013.07.024.
24. Zhu X., Xu S., Lu L., Wang S., Zhao Q., Li D., Li J., Zhao H., Xu B. Preparation, characterization, and in vivo evaluation of a polymorphic form of valnemulin hydrogen tartrate. *Journal of veterinary science*. 2019;20(2):e16. DOI: 10.4142/jvs.2019.20.e16.
25. Aleeva G. N., Zhuravleva M. V., Khafiz'yanova R. K. The role of excipients in determining the pharmaceutical and therapeutic properties of medicinal agents (Review). *Pharmaceutical chemistry journal*. 2009;43(4):230–234. DOI: 10.1007/s11094-009-0265-4.
26. Koo O. M. Y. Excipients-Application challenges and examples of new excipients in advanced drug delivery systems. *American pharmaceutical review*. 2011;14(2):60–68.
27. Алексеев К. В., Буева В. В., Блынская Е. В., Алексеев В. К., Аджиенко В. В. Роль вспомогательных веществ в составе твердых лекарственных форм при проведении фармацевтической разработки. *Wschodnioeuropejskie czasopismo naukowe*. 2019;9(49):48–52.
28. Бочков П. О., Шевченко Р. В., Литвин А. А., Колыанов Г. Б., Жердев В. П. Факторы, влияющие на биологическую доступность лекарственных препаратов. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2016;1:12–20.
29. Vaithianathan S., Haidar S. H., Zhang X., Jiang W., Avon C., Dowling T. C., Shao C., Kane M., Hoag S. W., Flasar M. H., Ting T. Y., Polli J. E. Effect of common excipients on the oral drug absorption of biopharmaceutics classification system class 3 drugs cimetidine and acyclovir. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2016;105:996–1005. DOI: 10.1002/jps.24643.
30. Fathima N., Tirunagari M., Qureshi H. K., Nandagopal A., Rao J. Drug-excipient interaction and its importance in dosage form development. *Journal of applied pharmaceutical science*. 2011;1:66–71.
31. Mai Y., Dou L., Madla C. M., Murdan S., Basit A. W. Sex-dependence in the effect of pharmaceutical excipients: polyoxyethylated solubilising excipients increase oral drug bioavailability in male but not female rats. *Pharmaceutics*. 2019;11(5):228. DOI: 10.3390/pharmaceutics11050228.
32. Koehl N. J., Henze L. J., Bennett-Lenane H., Faisal W., Price D. J., Holm R., Kuentz M., Griffin B. T. In silico, in vitro, and in vivo evaluation of precipitation inhibitors in supersaturated lipid-based formulations of venetoclax. *Molecular pharmaceutics*. 2021;18(6):2174–2188. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c00645.
33. Fransén N., Morin M., Björk E., Edsman K. Physicochemical interactions between drugs and superdesintegrants. *Journal of pharmacy and pharmacology*. 2008;60:1583–1589. DOI: 10.1211/jpp.60.12.0003.
34. Yoo S. D., Lee S.-H., Kang E., Jun H., Jung J.-Y., Park J. W., Lee K.-H. Bioavailability of itraconazole in rats and rabbits after administration of tablets containing solid dispersion particles. *Drug development and industrial pharmacy*. 2000;26(1):27–34. DOI: 10.1081/DDC-100100324.
35. Lee J.-H., Park C., Weon K.-Y., Kang C.-Y., Lee B.-J., Park J.-B. Improved Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drug by Targeting Increased Absorption through Solubility Enhancement and Precipitation Inhibition. *Pharmaceutics*. 2021;14:1255. DOI: 10.3390/ph14121255.
36. Joseph D., Renjitham S. S. The development and process optimization of atorvastatin calcium and Naringin bilayer tablet to improve the bioavailability of atorvastatin calcium by two-level factorial design using Design-Expert®. *Journal of applied pharmaceutical science*. 2020;1(6):070–077. DOI: 10.7324/japs.2021.110608.
3. Zherdev V. P., Bojko S. S., Shevchenko R. V., Gudasheva T. A. The role of pharmacokinetic and biopharmaceutical investigations in the creation of a new dipeptide drugs (experimental investigation). *Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2017;1:3–10. (In Russ.)
4. Belov M. V., Shahmuradjan V. A. Improvement of a pharmaceutical enterprise's business processes at the stage of preclinical development of new drugs. *Business informatics*. 2019;13:17–27. (In Russ.) DOI: 10.17323/1998-0663.2019.4.17.27.
5. Setkina S. B., Hishova O. M. Biopharmaceutical aspects drug technology and ways to modify bioavailability. *Vestnik VGMU*. 2014;13(4):162–172. (In Russ.)
6. Khan A. D., Singh L. Various techniques of bioavailability enhancement: a review. *Journal of drug delivery and therapeutics*. 2016;6(3):34–41. DOI: 10.22270/jddt.v6i3.1228.
7. Gupta R. J., Nagar V., Ansari J., Sharma A., Sarkar K., Mohd A. K. Bioavailability enhancement techniques for poorly soluble drugs: a review. *Asian journal of pharmaceutical research and development*. 2020;8:75–78. DOI: 10.22270/ajprd.v8i2.664.
8. Samylna I. A., Tencova A. I., Rudakova I. P., Il'ina I. G., Skachilova S. Ja., Shilova E. V. Biopharmaceutical aspects of pharmacopoeial substances. *Pharmacy*. 2012;8:29–32. (In Russ.)
9. Kovaleva E. L., Bagirova V. L., Shanazarov K. S. Developing methodological approaches to standardization of pharmaceuticals. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2010;4(1):35–42. (In Russ.)
10. Bansal K., Pankaj P., Rao P. R. T., Sathapathy K. P. A., Kochhar P. S. Micronization and dissolution enhancement of norethindrone. *International journal of research in pharmacy and chemistry*. 2011;1(3):315–319.
11. Kovaleva Ju. S., Zjablickaja N. K. Micronization of corticosteroid drugs and their use in medicine. *Jeftivnaja farmakoterapija*. 2020;16(27):16–20. (In Russ.)
12. Date A. A., Halpert G., Babu T., Ortiz J., Kanvinde P., Dimitrion P., Narayan J., Zierden H., Betageri K., Musmanno O., Wiegand H., Huang X., Gumber S., Hanes J., Ensign L. M. Mucus-penetrating budesonide nanosuspension enema for local treatment of inflammatory bowel disease. *Biomaterials*. 2018;185:97–105. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2018.09.005.
13. Sabroso C., Moreno-Ortega A., Blanco A. J., Sánchez A. F., Cano-Abad M., Torres-Suarez A. Overcoming glucocorticoid resistances and improving antitumor therapies: lipid and polymers carriers. *Pharmaceutical research*. 2015;32:968–985. DOI: 10.1007/s11095-014-1510-4.
14. Kolik L. G., Zherdev V. P., Bojko S. S., Konstantinopol'skij M. A., Raskin S. Ju., Gudasheva T. A., Mart'janov V. A., Seredenin S. B. Experimental pharmacokinetics and pharmacodynamics of the substance of the dipeptide anxiolytic GB-115. *Jekspirimental'naja i klinicheskaja farmakologija*. 2016;11:42–46. (In Russ.)
15. Cyrino F. Z., Bottino D. A., Lerond L., Bouskela E. Micronization enhances the protective effect of purified flavonoid fraction against postischemic microvascular injury in the hamster cheek pouch. *Clinical and experimental pharmacology and physiology*. 2004;31:159–162. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2004.03974.x.
16. Ivannikova E. V., Zherdev V. P., Bojko S. S., Blynskaja E. V., Turchinskaja K. G., Alekseev K. V. Study of pharmacokinetics and bioavailability in the creation of new original drugs with a peptide structure and their optimal dosage forms. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2013;2:1–17. (In Russ.)
17. Demchenko D. V., Dzhajin (Korsakova) E. A., Balaban'jan V. Ju., Makarova M. N., Makarov V. G. Development and Biopharmaceutical Evaluation of Tablets Based on the Poorly Water-soluble Substance 1-[2-(2-benzoylphenoxy)ethyl]-6-methyluracil. *Drug development & registration*. 2020;9(4):79–87. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-4-79-87.
18. Arregui J. R., Kovvasu S. P., Kunamaneni P., Betageri G. V. Carvedilol solid dispersion for enhanced oral bioavailability using rat model. *Journal of applied pharmaceutical science*. 2019;9(12):042–050. DOI: 10.7324/JAPS.2019.91207.
19. Mohan A., Gundamaraju R. In vitro and in vivo evaluation of fast-dissolving tablets containing solid dispersion of lamotrigine. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2015;5(1):57–64. DOI: 10.4103/2230-973X.147235.

REFERENCES

20. Rudakova I. P., Ilyina I. G., Skachilova S. Ya., Melentjeva T. A., Mikhailev O. V., Samylina I. A. The polymorphism and properties of drugs. *Pharmacy*. 2009;(8):42–44. (In Russ.)
21. Gil'deeva G. N. Polymorphism: the influence on the quality of drugs and actual methods of analysis. *Good Clinical Practice*. 2017;1:56–60. (In Russ.)
22. Zanolli D., Perissutti B., Passerini N., Chierotti M. R., Hasa D., Voinovich D., Gigli L., Demitri N., Geremia S., Keiser J., Vioglio P. C., Albertini B. A new soluble and bioactive polymorph of praziquantel. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2018;127:19–28. DOI: 10.1016/j.ejpb.2018.01.018.
23. Du W., Zhou Y., Gong Y., Zhao C. Investigation of physicochemical properties and in-vitro in-vivo evaluation of agomelatine polymorphs. *Asian journal of pharmaceutical sciences*. 2013;8(3):181–190. DOI: 10.1016/j.ajps.2013.07.024.
24. Zhu X., Xu S., Lu L., Wang S., Zhao Q., Li D., Li J., Zhao H., Xu B. Preparation, characterization, and in vivo evaluation of a polymorphic form of valnemulin hydrogen tartrate. *Journal of veterinary science*. 2019;20(2):e16. DOI: 10.4142/jvs.2019.20.e16.
25. Aleeva G. N., Zhuravleva M. V., Khafiz'yanova R. K. The role of excipients in determining the pharmaceutical and therapeutic properties of medicinal agents (Review). *Pharmaceutical chemistry journal*. 2009;43(4):230–234. DOI: 10.1007/s11094-009-0265-4.
26. Koo O. M. Y. Excipients-Application challenges and examples of new excipients in advanced drug delivery systems. *American pharmaceutical review*. 2011;14(2):60–68.
27. Alekseev K. V., Bueva V. V., Blynskaya E. V., Alekseev V. K., Adzyenko V. V. The role of excipients in solid dosage form during pharmaceutical development. *East European Scientific Journal*. 2019;9(49):48–52. (In Russ.)
28. Bochkov P. O., Shevchenko R. V., Litvin A. A., Kolyvanov G. B., Zherdev V. P. Factors, effecting on drug bioavailability. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2016;1:12–20. (In Russ.)
29. Vaithianathan S., Haidar S. H., Zhang X., Jiang W., Avon C., Dowling T. C., Shao C., Kane M., Hoag S. W., Flasar M. H., Ting T. Y., Polli J. E. Effect of common excipients on the oral drug absorption of biopharmaceutics classification system class 3 drugs cimetidine and acyclovir. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2016;105:996–1005. DOI: 10.1002/jps.24643.
30. Fathima N., Tirunagari M., Qureshi H. K., Nandagopal A., Rao J. Drug-excipient interaction and its importance in dosage form development. *Journal of applied pharmaceutical science*. 2011;1:66–71.
31. Mai Y., Dou L., Madla C. M., Murdan S., Basit A. W. Sex-dependence in the effect of pharmaceutical excipients: polyoxyethylated solubilising excipients increase oral drug bioavailability in male but not female rats. *Pharmaceutics*. 2019;11(5):228. DOI: 10.3390/pharmaceutics11050228.
32. Koehl N. J., Henze L. J., Bennett-Lenane H., Faisal W., Price D. J., Holm R., Kuentz M., Griffin B. T. In silico, in vitro, and in vivo evaluation of precipitation inhibitors in supersaturated lipid-based formulations of venetoclax. *Molecular pharmaceutics*. 2021;18(6):2174–2188. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c00645.
33. Fransén N., Morin M., Björk E., Edsman K. Physicochemical interactions between drugs and superdesintegrants. *Journal of pharmacy and pharmacology*. 2008;60:1583–1589. DOI: 10.1211/jpp.60.12.0003.
34. Yoo S. D., Lee S.-H., Kang E., Jun H., Jung J.-Y., Park J. W., Lee K.-H. Bioavailability of itraconazole in rats and rabbits after administration of tablets containing solid dispersion particles. *Drug development and industrial pharmacy*. 2000;26(1):27–34. DOI: 10.1081/DDC-100100324.
35. Lee J.-H., Park C., Weon K.-Y., Kang C.-Y., Lee B.-J., Park J.-B. Improved Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drug by Targeting Increased Absorption through Solubility Enhancement and Precipitation Inhibition. *Pharmaceutics*. 2021;14:1255. DOI: 10.3390/ph14121255.
36. Joseph D., Renjitham S. S. The development and process optimization of atorvastatin calcium and Naringin bilayer tablet to improve the bioavailability of atorvastatin calcium by two-level factorial design using Design-Expert®. *Journal of applied pharmaceutical science*. 2020;1(6):070–077. DOI: 10.7324/japs.2021.110608.