

Редакционная статья / Editorial article

## Интервью в рамках цикла «Мнение лидеров»

Представляем вашему вниманию новое интервью в рамках цикла «Мнение лидеров». Первым гостем цикла стал генеральный директор ООО «ЦФА», главный редактор журнала «Разработка и регистрация лекарственных средств» доктор фармацевтических наук Шохин Игорь Евгеньевич.

## Interview as Part of the "Leadership Opinion" Series

We present to your attention a new interview as part of the Leaders' Opinion series. The first guest of the series was the General Director of CFA LLC, editor-in-chief of the journal Development and Registration of Medicines, Doctor of Pharmaceutical Sciences Igor Evgenievich Shokhin.



В роли интервьюера выступил Полуянов Андрей Михайлович, генеральный директор ООО «СК». Спикеры подробно обсудили испытания твердых лекарственных форм, моделирование условий человеческого организма и направления развития отечественных фармацевтических компаний.

**Андрей Михайлович: Учитывая Ваш многолетний опыт работы, а также статус лидера мнений в области теста сравнительной кинетики растворов, не могли бы Вы поделиться мыслями о текущем статусе данного испытания в области разработки и качества лекарственных препаратов?**

**Игорь Евгеньевич:** Тест сравнительной кинетики растворения (ТСКР) – это важнейший метод исследования твердых дозированных лекарственных форм для приема внутрь. Данный тест может и должен быть применим на протяжении всего жизненного цикла лекарственного средства (ЛС), начиная от ранней разработки и заканчивая пострегистрационными изменениями. На этапе разработки твердой лекарственной формы ТСКР необходим для правильного подбора вспомогательных веществ, лекарственных форм и технологий для того, чтобы воспроизведенное лекарственное средство было максимально близко к оригинальному препара-

ту по своему поведению в условиях *in vitro*. На этапе выхода клинических исследований ТСКР должен быть проведен с целью выбора биосерии лекарственного препарата, то есть той серии, которую будут принимать добровольцы в рамках исследования биоэквивалентности. Кроме того, дополнительные дозировки ЛС могут быть зарегистрированы без клинических исследований по процедуре биоэвейвера. ТСКР также используется для дополнительных дозировок. Более того, действующее законодательство стран ЕАЭС допускает в некоторых случаях для отдельных групп лекарственных средств – быстрорастворимых, относящихся к 1 или 3 классу биофармацевтической классификационной системы (БКС) – проведение их регистрации на основании процедуры биоэвейвера БКС без исследования биоэквивалентности, основываясь лишь на комплексе исследований *in vitro*. На этом роль ТСКР в жизненном цикле ЛС не заканчивается. После того как препарат пройдет экспертизу качества, получит регистрационное удостоверение, компании необходимо провести процедуры трансфера технологии на фармацевтическое предприятие, где опять придется проводить ТСКР. В дальнейшем препарат может быть подвергнут различным пострегистрационным изменениям, таким как смена поставщика субстанции, смена вспомогательных веществ, смена техно-



**Андрей Михайлович Полуянов**  
Генеральный директор ООО «СК»

логии или технологического оборудования. Во всех этих случаях действующее законодательство ЕАЭС требует проведения теста ТСКР для того, чтобы подтвердить постоянство и неизменность биологических свойств препарата, начиная с серии, которая прошла клинические исследования, до уже выпускаемых промышленных серий. Подводя итог, можно сказать, что тест сравнительной кинетики растворения занял свою твердую, надежную позицию в процедуре регистрации лекарственных средств согласно действующим требованиям ЕЭК. Надеюсь, будет оставаться там и играть ключевую роль и в дальнейшем.

**Андрей Михайлович: Игорь Евгеньевич, на основании Вашего многолетнего опыта могли бы Вы сказать, есть ли какие-то недостатки у данного испытания?**

**Игорь Евгеньевич:** Что касается недостатков данного испытания. К испытанию скорее относится тест «Растворение», который проводится для контроля качества фармацевтического предприятия в рамках рутинного посерийного контроля препарата. Как я обычно отвечаю, ТСКР – это ongoing science. Это прекрасный тест, который занял свою определенную нишу. Однако его следует дополнять некими, более совершенными испытаниями. Прекрасно зарекомендовавший себя ТСКР является достаточно простой моделью. Моделью желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), где в сосудах для растворения моделируется то, что происходит с таблеткой при приеме внутрь. К сожалению, абсолютно все процессы ЖКТ смоделировать нельзя. Например, современные тестеры растворения не могут моделировать процесс проницаемости, то есть абсорбцию через мембраны клеток энтероцитов, а также некоторые другие процессы, например эффект первого прохождения через печень, дуодено-гастральный рефлюкс. Буферные растворы тоже не вполне соответствуют реальным физиологическим растворам. Например, бикарбонатный буфер, на котором строится вся физиология, к сожалению, невозможно смоделировать в тестере растворения. ТСКР следует проводить всегда, однако не исключено, что его нужно дополнить чем-то новым, чем-то физиологически релевантным.

**Андрей Михайлович: Игорь Евгеньевич, подкажите, существуют ли какие-то биопредиктивные тесты для оценки поведения лекарственного препарата в организме человека *in vitro*?**

**Игорь Евгеньевич:** Андрей, Вы имеете в виду какие-то тесты, которые применяются в дополнение к обычному тесту?

**Андрей Михайлович: Да.**

**Игорь Евгеньевич:** Хороший вопрос! Какого-то финального теста, который бы широко применялся, к сожалению, нет. Разные научные группы идут раз-

ными путями. Один из путей – это создание биорелевантных сред растворения. Это специальные среды, которые позволяют наиболее точно отразить состав ЖКТ. К сожалению, из-за экономических ограничений есть сложности в доставке биорелевантных сред в Россию. Есть и некие другие пути. Например, двухфазное растворение, когда в попытках смоделировать процесс проницаемости в тестер добавляется еще слой октанола, моделирующий границу раздела фаз «октанол – вода», так же как и границу раздела «липидный бислой энтероцитов – содержимое тонкого кишечника». Тест не нашел широкого применения из-за сложности работы с октанолом в условиях классических контрольно-аналитических лабораторий. Были попытки сделать полноценного гомункулуса. Например, голландская компания TIM собрала огромный стенд, на нем смоделировала полностью ЖКТ человека, включая микрофлору. Однако, к сожалению, все эти инструменты характеризуются не самой высокой робастностью и высокой стоимостью. Да, разные научные группы идут разными научными путями, но я искренне надеюсь, что рано или поздно классический тест сравнительной кинетики растворения будет дополнен каким-то научным моделирующим испытанием, в связке с которым можно будет предсказывать с достаточно высокой долей достоверности (строить ту самую корреляцию *in vivo* / *in vitro*), как поведет себя препарат в ЖКТ человека.



Система tiny-TIM (TNO gastroIntestinal Model)

**Андрей Михайлович: Большое спасибо за ответ. Последний вопрос. В каком направлении Вы посоветуете двигаться отечественным фарма-**

### **цветическим производителям в области разработки и контроля качества твердых лекарственных форм?**

**Игорь Евгеньевич:** Вы задали очень актуальный вопрос. Это крайне важно с точки зрения обеспечения технологического суверенитета Российской Федерации в условиях санкционных ограничений. Не секрет, что некоторые зарубежные фармкомпании приостановили поставки лекарственных средств в Российскую Федерацию. Важнейшей задачей отечественной фармпромышленности является их быстрое замещение. Однако просто быстрого замещения недостаточно. Необходимо разработать качественный, эффективный и безопасный препарат. В первую очередь ориентируем разработчиков на то, чтобы они следовали действующему законодательству союза, решению ЕАЭС № 78 и № 85 с его многочисленными приложениями. Обязательно оптимизировали состав, пробовали разные лекарственные формы, использовали различные предиктивные тесты, применяли ТСКР в необходимом объеме, проводили исследования биоэквивалентности с привлечением надежных партнеров – как с точки зрения клиники, так и с точки зрения аналитики. Конечно же, в первую очередь стремились к обеспечению эффективности и безопасности лекарственного средства. Очень важно обеспечить единство фармацевтической разработки и клинической разработки, то есть, с одной стороны, группа разработчиков создает лекарственную фор-

му, а с другой стороны, клинический отдел адекватным образом готовит протокол о клиническом исследовании, далее проводит данное испытание на группе здоровых добровольцев. Мне нередко приходится ездить по заводам, по фармкомпаниям с целью проведения обучения по исследованию биоэквивалентности, тесту растворения и другим вопросам. Получается иногда в рамках обучения знакомить между собой отдел разработки фармпредприятия и медицинский отдел и ориентировать их на совместную и единую работу. Только в таком случае удастся достичь комбинации высокого качества и высокой скорости, необходимой для вывода препарата на рынок.

*Посмотреть интервью можно на нашем YouTube-канале.*

