



Подходы к проведению физиологически релевантного теста (ФРТ) при изучении лекарственных препаратов, содержащих вещество подкласса IIc БКС, на примере сорафениба

А. В. Суворова¹✉, Ю. В. Медведев^{1, 2}, П. А. Лосенкова^{1, 2}, О. С. Крамаренко¹,
Е. А. Малащенко^{2, 3}, А. М. Полуянов^{1, 2}, И. Е. Шохин³

¹ Общество с ограниченной ответственностью «Сайнтифик Комплайнс». 117638, Россия, г. Москва, Симферопольский бульвар, д. 8., помещ. 1/2

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ Общество с ограниченной ответственностью «Центр фармацевтической аналитики» (ООО «ЦФА»). 117638, Россия, г. Москва, Симферопольский бульвар, д. 8

✉ Контактное лицо: Суворова Александра Вадимовна. E-mail: info@scientific-compliance.ru

ORCID: А. В. Суворова – <https://orcid.org/0000-0003-2611-501X>;
Ю. В. Медведев – <https://orcid.org/0000-0001-6720-4954>;
П. А. Лосенкова – <https://orcid.org/0009-0005-2391-5267>;
О. С. Крамаренко – <https://orcid.org/0009-0004-4406-1574>;
Е. А. Малащенко – <https://orcid.org/0000-0002-4183-7822>;
А. М. Полуянов – <https://orcid.org/0000-0002-9960-6699>;
И. Е. Шохин – <https://orcid.org/0000-0002-1185-8630>.

Статья поступила: 08.07.2024

Статья принята в печать: 26.08.2024

Статья опубликована: 26.08.2024

Резюме

Введение. Сорафениб – противоопухолевое лекарственное средство, относящееся к классу IIc по биофармацевтической классификационной системе (БКС) за счет наличия и кислотных, и основных свойств. Кроме низкой растворимости, сорафениб характеризуется высокой вариабельностью при проведении клинических исследований, в частности исследований биоэквивалентности (БЭ). Для целей выбора серий, которые могут быть рекомендованы при проведении исследований БЭ, в настоящее время широко применяется тест кинетики растворения, однако результатов данного теста не всегда достаточно и проведение дополнительных тестов, например физиологически релевантного теста, является целесообразным. Для минимизации рисков получения неэквивалентных результатов при проведении исследования БЭ был проведен физиологически релевантный тест (ФРТ) с дальнейшей обработкой данных и интерпретацией результатов физиологически обоснованного фармакокинетического моделирования (ФОФМ).

Цель. Целью исследования является проведение физиологически релевантного теста (ФРТ) для целей выбора с применением ФОФМ (физиологически обоснованное фармакокинетическое моделирование, physiologically based pharmacokinetic model, PBPK) серии-кандидата для последующего исследования БЭ препаратов сорафениба.

Материалы и методы. Объектами исследования являются «Нексавар[®], таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг» (одна серия) (Bayer AG, Германия) и «Сорафениб, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг» (две серии) (Россия). Физиологически релевантный тест проводили на приборе СК ФРТ-6 (ООО «Сайнтифик Комплайнс», Россия). Количественный анализ проводили методом ВЭЖХ-УФ на приборе «Хроматэк-Кристалл ВЭЖХ 2014» (ЗАО СКБ «Хроматэк», Россия). Моделирование профилей «плазма – концентрация» проводилось с помощью программного обеспечения PK-Sim[®] (Systems Biology Software Suite 11.2, Bayer Technology Services GmbH, Германия).

Результаты и обсуждение. В рамках выполнения исследований была разработана и валидирована методика количественного определения сорафениба, разработана методика пробоподготовки и методика проведения ФРТ для сорафениба как представителя подкласса IIc БКС. По результатам исследования получены профили высвобождения, которые были использованы для целей выбора серии кандидата для проведения исследования БЭ. Выбор серий производился на основании ФОФМ-анализа на виртуальной популяции, состоящей из 36 здоровых добровольцев с активированной энтеропатической циркуляцией, характерной для сорафениба.

Заключение. Проведен ФРТ для препарата сорафениб. Количественное определение проводилось методом ВЭЖХ-УФ по разработанной и валидированной методике. В результате проведения теста были получены данные, подвергнутые ФОФМ-анализу. Было показано, что исследованные серии имеют высокие риски получения результатов с недоказанной эквивалентностью при проведении клинического исследования.

Ключевые слова: сорафениб, HPLC, SC Powder, ФОФМ

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

Вклад авторов. Ю. В. Медведев принимал участие в разработке аналитической методики количественного определения сорафениба. П. А. Лосенкова отвечала за проведение аналитического этапа исследования. А. В. Суворова и Е. А. Малашенко проводили статистическую обработку данных. А. М. Полуянов отвечал за разработку и научное обоснование эксперимента. О. С. Крамаренко и И. Е. Шохин отвечали за организационную часть исследования. Все вышеуказанные авторы участвовали в обсуждении полученных результатов в форме научной дискуссии.

Для цитирования: Суворова А.В., Медведев Ю.В., Лосенкова П.А., Крамаренко О.С., Малашенко Е.А., Полуянов А.М., Шохин И.Е. Подходы к проведению физиологически релевантного теста (ФРТ) при изучении лекарственных препаратов, содержащих вещество подкласса IIc БКС, на примере сорафениба. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2024;13(3):176–185. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-3-1900>

Approaches to conducting a physiologically relevant test (PRT) in the study of medicines containing substance IIc of the BCS subclass using sorafenib as an example

Alexandra V. Suvorova¹✉, Yuri V. Medvedev^{1,2}, Polina A. Losenkova^{1,2}, Olga S. Kramarenko¹, Eugenia A. Malashenko^{2,3}, Andrey M. Poluyanov^{1,2}, Igor E. Shohin³

¹ Limited Liability Company "Scientific Compliance". 1/2, 8, Simferopolsky bulvar, Moscow, 117246, Russia

² I. M. Sechenov First MSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

³ Limited Liability Company "Center of Pharmaceutical Analytics" (LLC "CPHA"). 8, Simferopolsky bulvar, Moscow, 117246, Russia

✉ **Corresponding author:** Alexandra V. Suvorova. **E-mail:** info@scientific-compliance.ru

ORCID: Alexandra V. Suvorova – <https://orcid.org/0000-0003-2611-501X>;

Yuri V. Medvedev – <https://orcid.org/0000-0001-6720-4954>;

Polina A. Losenkova – <https://orcid.org/0009-0005-2391-5267>;

Olga S. Kramarenko – <https://orcid.org/0009-0004-4406-1574>;

Eugenia A. Malashenko – <https://orcid.org/0000-0002-4183-7822>;

Andrey M. Poluyanov – <https://orcid.org/0000-0002-9960-6699>;

Igor E. Shohin – <https://orcid.org/0000-0002-1185-8630>.

Received: 08.07.2024

Accepted: 26.08.2024

Published: 26.08.2024

Abstract

Introduction. Sorafenib is an antineoplastic drug belonging to class IIc according to the biopharmaceutical classification system (BCS) due to the presence of both acidic and basic properties. In addition to low solubility, sorafenib is characterized by high variability during clinical trials, in particular bioequivalence studies (BE). To selecting batches that can be recommended for BE studies, the dissolution kinetics test is currently widely used, however, the results of this test are not always sufficient and additional tests, for example, a physiologically relevant test, are advisable. To minimize the risks of obtaining nonequivalent results during the BE study, a physiologically relevant test (PRT) was carried out with further data processing and interpretation of the results of physiologically based pharmacokinetic modeling (PBPK).

Aim. The aim of the study is to conduct a physiologically relevant test (PRT) for the purpose of selecting a candidate batch for subsequent BE study of sorafenib drugs using the physiologically based pharmacokinetic model (PBPK).

Materials and methods. The objects of the study are Nexavar®, film-coated tablets, 200 mg (Bayer AG, Germany) (one batch) and Sorafenib, film-coated tablets, 200 mg (two batches) (Russia). The physiologically relevant test was performed on the SC PRT-6 device (LLC "Scientific Compliance", Russia). Quantitative analysis was performed by HPLC-UV on the Chromatec-Crystal HPLC 2014 device (CJSC "Chromatec", Russia). The plasma concentration profiles were simulated using PK-Sim® software (Systems Biology Software Suite 11.2, Bayer Technology Services GmbH, Germany).

Results and discussion. As part of the study, a method for the quantitative determination of sorafenib was developed and validated, a method for sample preparation was developed, and a method for conducting the PRT for sorafenib, as a representative of the IIc subclass of BCS, was developed. Based on the study results, release profiles were obtained that were used to select a candidate series for the BE study. The series were selected based on the PBPK analysis on a virtual population consisting of 36 healthy volunteers with activated enteropathic circulation, characteristic of sorafenib.

Conclusion. The PRT was carried out for the drug sorafenib. Quantitative determination was carried out by HPLC-UV according to the developed and validated method. The test resulted in obtaining data that were subjected to PBPK analysis. It was shown that the studied batches have high risks of non-equivalence during the bioequivalence study.

Keywords: sorafenib, HPLC, SC Powder, PBPK

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. Yuri V. Medvedev participated in the development of the analytical method for the quantitative determination of sorafenib. Polina A. Losenkova was responsible for the analytical stage of the study. Alexandra V. Suvorova and Eugenia A. Malashenko performed statistical processing of the data. Andrey M. Poluyanov was responsible for the development and scientific justification of the experiment. Olga S. Kramarenko and Igor E. Shohin were responsible for the organizational part of the study. All the above-mentioned authors participated in the discussion of the obtained results in the form of a scientific discussion.

For citation: Suvorova A. V., Medvedev Yu. V., Losenkova P. A., Kramarenko O. S., Malashenko E. A., Poluyanov A. M., Shohin I. E. Approaches to conducting a physiologically relevant test (PRT) in the study of medicines containing substance IIc of the BCS subclass using sorafenib as an example. *Drug development & registration*. 2024;13(3):176–185. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-3-1900>

ВВЕДЕНИЕ

Фармацевтическая разработка является важным этапом подготовки лекарственного препарата к проведению исследования биоэквивалентности с целью государственной регистрации. После получения готовой лекарственной формы разработчики сталкиваются с важной задачей – выбором серии препарата, которая будет сравниваться с референтным лекарственным препаратом (ЛП). Для снижения рисков получения неэквивалентных результатов применяются различные методы, например проведение теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР) в средах, моделирующих различные отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Результаты данного теста, знание класса БКС и учет биофармацевтических свойств исследуемого лекарственного вещества (ЛВ) позволяют повысить точность выбора исследуемой серии для исследований биоэквивалентности [1–3].

С целью получения дополнительной информации, помимо ТСКР, разрабатываются и вводятся в сферу фармацевтического анализа другие методы – GIS (gastro intestinal simulation system), TIM (TNO Gastro-Intestinal Model), компьютерное моделирование [4]. Данные методы позволяют моделировать поведение лекарственных средств (ЛС) в ЖКТ в различных условиях, например, появляется функция физиологического трансфера из одного отдела в другой, учитывается выделение желчи, прием пищи и многое другое [5–10]. Физиологически релевантный тест (ФРТ) – это следующая ступень *in-vitro*-тестов, позволяющая дать дополнительную информацию об исследуемом ЛС перед проведением исследований биоэквивалентности. Особенно полезно проведение ФРТ для ЛВ с

высокой вариабельностью и для ЛВ, относящихся ко II и отчасти к IV классу БКС. В процессе выполнения ФРТ происходит распад и высвобождение ЛВ и последовательный трансфер в последующие отделы, моделирующие ЖКТ.

Важной особенностью проведения ФРТ является то, что применяют среды, более близкие к физиологическим, нежели «обязательные» в соответствии с действующим законодательством в ТСР среды (раствор соляной кислоты с pH 1,2, буферные растворы с pH 4,5 и 6,8) [11, 12]. В ФРТ рекомендуется применять биорелевантные среды, в частности Fasted State Simulated Gastric Fluid (FaSSGF), Fasted State Simulated Intestinal Fluid (FaSSIF), Fed State Simulated Intestinal Fluid (FeSSIF), содержащие таурохолат натрия и лецитин или вариации с ПАВ [13–16]. Применение ФРТ в биорелевантных средах дает результаты, которые в сочетании с различными видами математического моделирования, например физиологически обоснованным фармакокинетическим моделированием (physiologically based pharmacokinetic modelling, PBPK), или ФОФМ, позволяют описывать фармакокинетику веществ на основе их физико-химических свойств и физиологии человека или животных [17–19].

Проведение ФРТ наиболее целесообразно для малорастворимых веществ, одним из которых является сорафениб, для которого $\log P = 3.8$ [20]. Сорафениб относится ко II классу БКС и за счет наличия и кислотных, и основных свойств относится к подклассу «с» [21, 22]. В связи с полиморфизмом [23] сорафениб характеризуется высокой вариабельностью, что делает данное вещество интересным объектом для

проведения ФРТ для целей фармацевтической разработки и последующего проведения ФОФМ-исследования.

Структурная формула сорафениба приведена на рисунке 1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследования

Объектами исследования являлись препараты «Нексавар[®], таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг» (одна серия) (Bayer AG, Германия) и препарат «Сорафениб, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг» (две серии) (Россия); все исследуемые препараты были с актуальными сроками годности.

Реактивы и растворы

В процессе исследования были использованы следующие реактивы: вода очищенная, тип I; хлористоводородная кислота концентрированная (класс «ос.ч.», ООО «Компонент-Реактив», Россия); ортофосфорная кислота концентрированная (класс «Food and pharma grade», neoFroxx GmbH, Германия); натрия гидроксид (класс «ч.д.а.», ООО «Компонент-Реактив», Россия); натрий фосфорнокислый 1-замещенный, двухводный (класс «х.ч.», ООО «Компонент-Реактив», Россия); натрия хлорид (класс «х.ч.», ООО «Компонент-Реактив», Россия); SC Powder (ООО «Сайнтифик Комплайнс», Россия); ацетонитрил (класс «HPLC gradient grade», Alpha Chemika, Индия).

Оборудование и программное обеспечение

Физиологически релевантный тест проводили на приборе СК ФРТ-6 (ООО «Сайнтифик Комплайнс», Россия). Хроматографическое разделение проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе «Хроматэк-Кристалл ВЭЖХ 2014» (ЗАО СКБ «Хроматэк», Россия), оснащенном термостатом колонок, дегазатором, автосамплером и ультрафиолетовым детектором. Обработку первичных данных проводили при помощи программного обеспечения «Хроматэк аналитик» 214.00045.51.

Моделирование профилей «плазма – концентрация» проводилось с помощью программного обеспечения PK-Sim[®] (Systems Biology Software Suite 11.2, Bayer Technology Services GmbH, Германия).

Условия хроматографирования

Хроматографическое разделение проводили на хроматографической колонке GL Sciences InertSustain C18, 4,6 × 100 мм, 5 мкм, в режиме градиентного разделения. Подвижная фаза А – 0,2%-й раствор муравьиной кислоты, подвижная фаза В – ацетонитрил. Скорость потока – 0,8 мл/мин, температура колонки – 40 °С, детектирование проводили при 262 нм, объем вводимой пробы – 5 мкл. Время анализа одной пробы – 6,1 мин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Разработка методики проведения физиологически релевантного теста

Сорафениб относится ко второму классу БКС и согласно базе данных FDA Dissolution Database он растворяется в среде 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты в присутствии натрия лаурилсульфата. С учетом свойств сорафениба и информации о фармакокинетики для него целесообразно применять модифицированную схему проведения ФРТ, когда желудок моделирует второй отдел аппарата, в который и помещается ЛП.

ФРТ проводился с использованием модифицированного аппарата II «Лопастная мешалка» с двумя радиальными отверстиями при скорости вращения 25 об/мин с периодическим ускорением до 180 об/мин. В каждый сосуд, имитирующий отдел желудка (второй отдел), помещали по 1 таблетке испытуемых лекарственных препаратов. Лопасты опускали в сосуды для растворения. На начальном этапе объем среды растворения составлял в первом и третьем отделе (стакане) 0 мл и 300 мл смеси среды FaSSGF с водой очищенной – во втором отделе (стакане). Перед запуском все сосуды были предварительно термостатированы при 37 ± 0,5 °С.

Схема ФРТ

Первый отдел аппарата имитирует желудок после трансфера ЛП в последующие отделы ЖКТ. В начале испытания отдел не заполнен и за счет транзита желудочного сока из второго отдела наполняется по уравнению кинетики первого порядка. К 40-й минуте объем содержимого первого отдела достигает 250 мл и сохраняется до конца исследования.

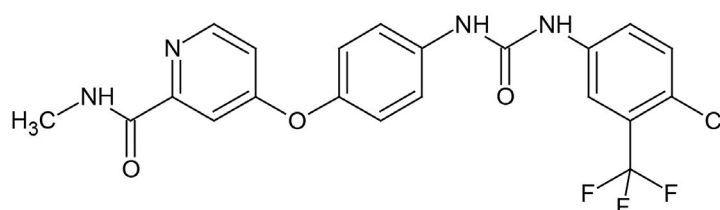


Рисунок 1. Структурная формула сорафениба

Figure 1. Chemical structure of sorafenib

Второй отдел на начальном этапе теста имитирует желудок, а в дальнейшем 12-перстную кишку, за счет чего моделируется трансфер ЛП по ЖКТ. Механизм транзита реализован следующим образом: вначале в отдел помещают ЛП и смесь 50 мл FaSSGF и 250 мл воды (стакан воды, которым запивают таблетку), значение pH этой смеси составляет около 2,84 (данные стартовые условия имитируют желудок натощак после приема препарата). Далее происходит опорожнение этого отдела в первый отдел по уравнению кинетики первого порядка, скорость полного опорожнения (до объема 50 мл) составляет 40 минут. С 40-й по 55-ю минуту во второй отдел секретируется среда растворения FaSSIF (Fasted State Simulated Intestinal Fluid) до объема 75 мл, что имитирует транзит ЛП из желудка в 12-перстную кишку. Значение объема отдела сохраняется на протяжении всего теста.

Третий отдел аппарата имитирует кишечник и служит для сбора секрета из второго отдела. Его объем увеличивается с 40-й минуты до конца теста за счет трансфера содержимого второго отдела. Стартовый объем равен 0 мл.

Спустя заданные промежутки времени автоматически проводился отбор по 1,0 мл среды из соответствующего отдела. После отбора проводилась необходимая пробоподготовка образцов и определялось количество растворившегося сорафениба методом ВЭЖХ-УФ. Физиологически релевантный тест исследуемых лекарственных средств и референтного ЛП проводили параллельно, на 6 единицах каждого лекарственного средства.

Разработка методики пробоподготовки образцов при проведении ФРТ

Особенностью проведения модифицированной (гибридной) схемы ФРТ для малорастворимых ЛВ является наличие большого количества взвешенных частиц в образце. Другая особенность таких проб состоит в том, что получающийся раствор является насыщенным, и при охлаждении в процессе нахождения в лотке автосамплера может происходить снижение растворимости вещества, что будет сопровождаться уменьшением концентрации. Для предотвращения изменения концентрации в растворе и получения недостоверных данных была разработана следующая методика пробоподготовки: после отбора аликвоты отстаивали до полного осаждения взвеси, аккуратно отбирали 750 мкл надосадочной жидкости и к ней прибавляли 750 мкл ацетонитрила, тщательно перемешивали и полученный раствор фильтровали через шприцевые фильтры в хроматографические вials.

Разработка методики количественного определения сорафениба в образцах, полученных при проведении ФРТ

Физиологический релевантный тест проводится в сравнительно небольших объемах среды растворения. Сорафениб, как вещество с низкой раство-

римостью, в условиях ФРТ образует растворы с небольшими концентрациями, в результате возникает необходимость разработки и валидации методики для количественного определения действующего вещества с диапазоном, заметно отличающимся от методик количественного определения, например, в ТСР.

Методика была валидирована по следующим параметрам: специфичности, градуировочной кривой (линейности), правильности и повторяемости внутри 1 аналитического цикла, правильности и прецизионности между аналитическими циклами, стабильности стандартных растворов, стабильности образцов при проведении ФРТ, стабильности образцов в средах в течение 24 часов.

Линейность оценивалась на 7 уровнях в диапазоне от 1,00 до 20,00 мкг/мл, оценку точности и прецизионности, различных видов стабильности методики проводили на 4 уровнях в аналогичном диапазоне.

Методика показала удовлетворительные результаты в процессе валидации.

Результаты проведения ФРТ

На основании полученных данных были построены усредненные графики «% высвобождение лекарственного вещества – время» (рисунки 2–4).

По результатам испытания было отмечено частичное высвобождение всех лекарственных препаратов в физиологически релевантных условиях, однако полученные данные позволяют произвести сравнение для оценки подобия различных серий исследованного препарата с референтным препаратом и в дальнейшем могут быть использованы для прогнозистических задач, например проведения ФОФМ (РВРК).

Результаты проведения ФОФМ (РВРК)

Модель, описывающая сорафениб, была разработана с использованием PK-Sim® (Systems Biology Software Suite 11.2, Bayer Technology Services GmbH, Германия).

За основу виртуальной популяции были взяты данные из клинического исследования¹. Виртуальная популяция состояла из 36 здоровых добровольцев европеоидной расы в возрасте от 18 до 65 лет, индекс массы тела – от 18,5 до 30 кг/м², минимальный вес для мужчин – 50,0 кг, для женщин – 45,0 кг. Для оценки профилей вне зависимости от пола количество индивидов женского и мужского пола выбрано равным. У всех людей в популяции была активирована энтерогепатическая циркуляция, что обеспечивало непрерывный поток желчи в двенадцатиперстную кишку.

¹ Bioequivalence Study of Sorafenib Tablet and Nexavar. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02599337>. Accessed: 01.08.2024.

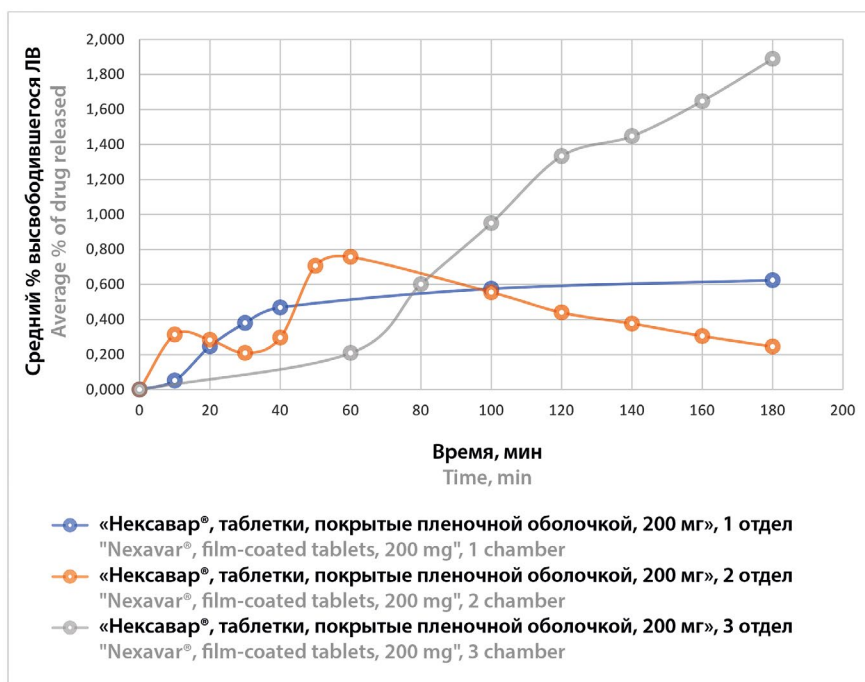


Рисунок 2. Усредненные профили растворения сорафениба в лекарственном средстве «Нексавар®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг» в трех отделах аппарата

Figure 2. Average dissolution profiles of sorafenib in the medicinal product «Nexavar®, film-coated tablets, 200 mg», in three chambers of the apparatus

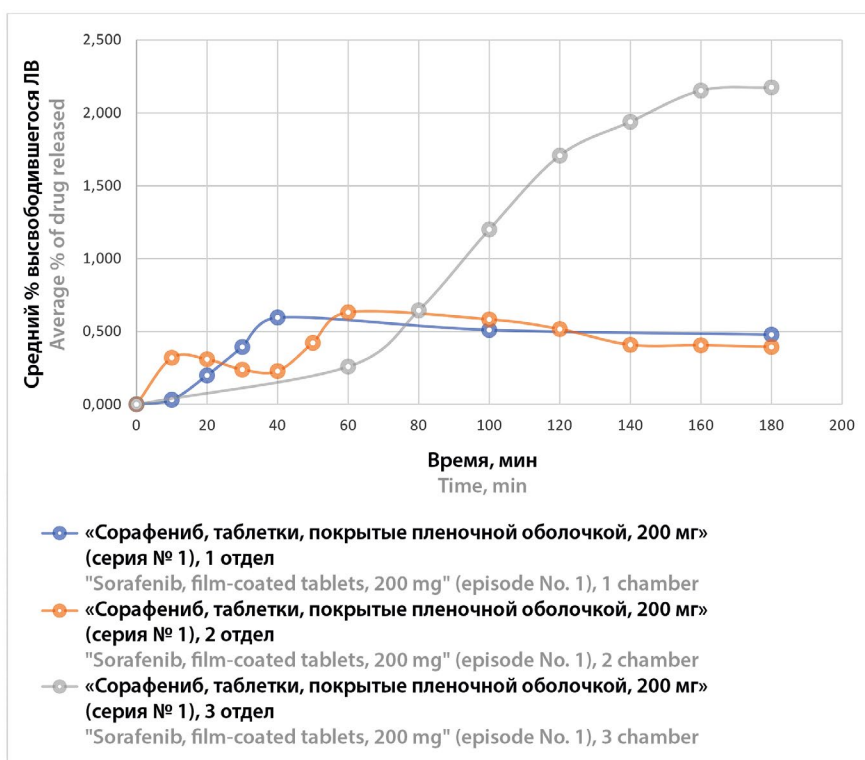


Рисунок 3. Усредненные профили растворения сорафениба в лекарственном средстве «Сорафениб, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг», серия № 1, в трех отделах аппарата

Figure 3. Average dissolution profiles of sorafenib in the medicinal product «Sorafenib, film-coated tablets, 200 mg», batch No. 1 in three chambers of the apparatus

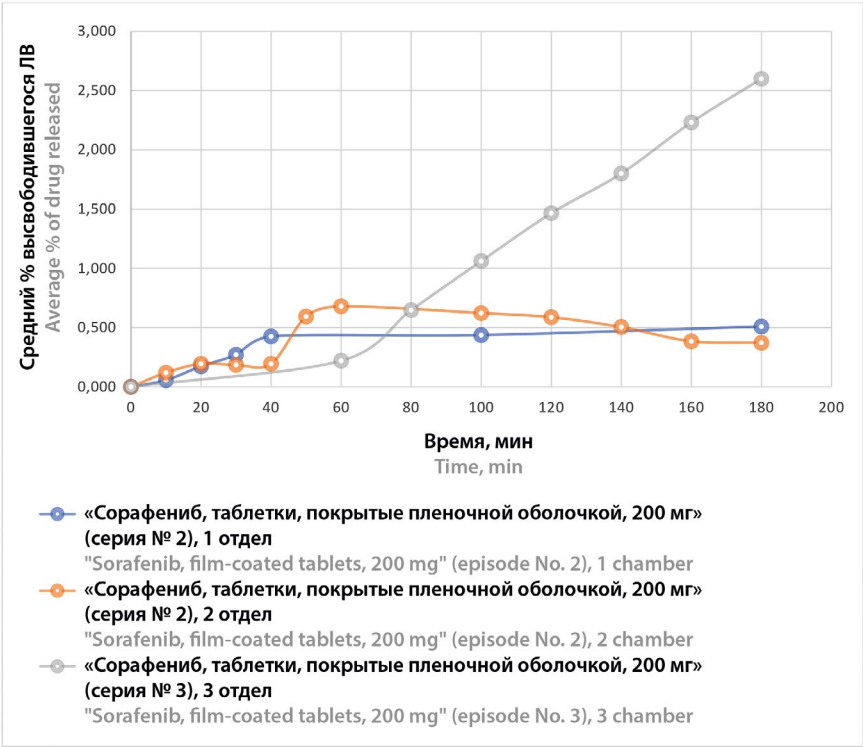


Рисунок 4. Усредненные профили растворения сорафениба в лекарственном средстве «Сорафениб, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг», серия № 2, в трех отделах аппарата

Figure 4. Average dissolution profiles of sorafenib in the medicinal product «Sorafenib, film-coated tablets, 200 mg», batch No. 2 in three chambers of the apparatus

Модель описывала следующий дизайн исследования: однократный прием натошак препаратов с действующим веществом сорафениб – таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 200 мг.

На основании суммы данных о высвобождении во втором и третьем отделе, полученных *in vitro* для двух серий тестового препарата и одной серии референтного препарата, с помощью разработанной модели были построены фармакокинетические профили изучаемых препаратов виртуальной популяции. Соотношения основных фармакокинетических параметров для T1/R и T2/R приведены в таблице 1, а смоделированные профили – на рисунке 5.

Таблица 1. Предсказанные отношения для основных фармакокинетических параметров

Table 1. Predicted relationships for key pharmacokinetic parameters

Параметр Parameter	RATIO T1/R, %	RATIO T2/R, %
AUC _{0–inf}	156,60	123,60
AUC _{0–72}	156,40	123,60
C _{max}	163,70	140,70

Исходя из полученных профилей «концентрация – время» и соотношения среднегеометрических значений для фармакокинетических параметров

AUC_{0–inf}, AUC_{0–72}, C_{max}, было показано, что риск получения результатов с недоказанной биоэквивалентностью является высоким для обеих серий тестового препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках исследования была разработана и валидирована методика количественного определения сорафениба в образцах, полученных в результате проведения ФРТ препаратов сорафениба. Разработана и апробирована методика проведения ФРТ для лекарственного препарата с действующим веществом, относящимся к подклассу IIc БКС – сорафениб. По результатам были получены профили растворения сорафениба, которые были использованы в процессе фармацевтической разработки для целей выбора серии для проведения исследования биоэквивалентности.

В рамках исследования для изучаемых препаратов было проведено ФОФМ-исследование, в ходе которого на виртуальной популяции было показано, что риск получения результатов с недоказанной биоэквивалентностью высок и не рекомендуется применять исследованные серии препаратов для целей проведения исследований биоэквивалентности.

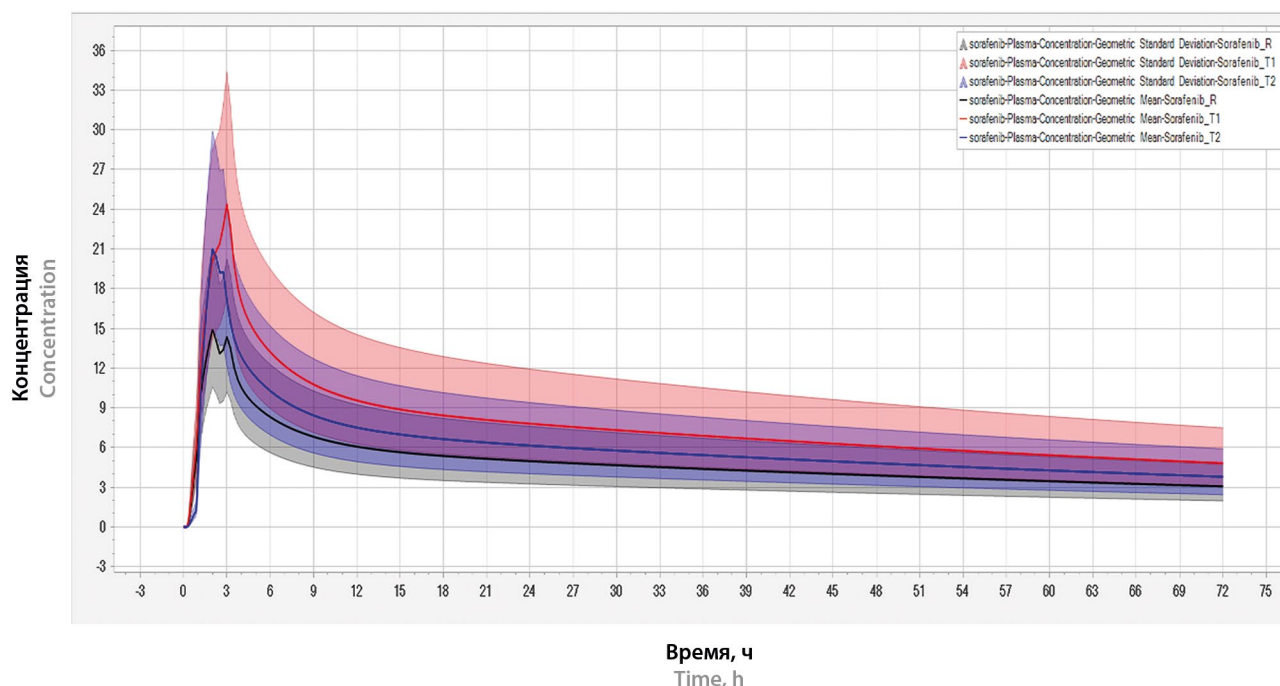


Рисунок 5. Смоделированный профиль «концентрация – время» для всех испытуемых препаратов. Сплошной линией отмечены среднегеометрические значения концентраций для каждого препарата, цветной областью отмечены стандартные отклонения для среднегеометрических значений концентраций для каждого препарата

Figure 5. Simulated concentration-time profile for all tested drugs. The solid line shows the geometric mean concentrations for each drug, and the colored area shows the standard deviations for the geometric mean concentrations for each drug

ЛИТЕРАТУРА

1. Раменская Г. В., Шохин И. Е., Кулинич Ю. И. Классификации лекарственных веществ по их биофармацевтическим свойствам – БКС и BDDCS. *Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация*. 2012;1:212–215.
2. Демина Н. Б. Биофармацевтическая классификационная система как инструмент разработки дизайна и технологии лекарственной формы. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;2:56–60.
3. Шохин И. Е., Багаева Н. С., Малашенко Е. А., Кузина В. Н. Методы оценки эквивалентности профилей растворения: современный взгляд (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(2):145–150. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-2-145-150.
4. Verhoeckx K., Cotter P., López-Expósito I., Kleiveland C., Lea T., Mackie A., Requena T., Swiatecka D., Wichers H., editors. *The Impact of Food Bioactives on Health. In vitro and ex vivo models*. Cham (CH): Springer; 2015. DOI: 10.1007/978-3-319-16104-4.
5. Hens B., Bermejo M., Tsume Y., Gonzalez-Alvarez I., Ruan H., Matsui K., Amidon G. E., Cavanagh K. L., Kuminek G., Benninghoff G., Fan J. H., Rodriguez-Hornedo N., Amidon G. L. Evaluation and optimized selection of supersaturating drug delivery systems of posaconazole (BCS class 2b) in the gastrointestinal simulator (GIS): An in vitro-in silico-in vivo approach. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018;115:258–269.
6. Sarcevic I., Hens B., Tomaszewska I., McAllister M. Digitalizing the TIM-1 Model using Computational Approaches-Part One: TIM-1 Data Explorer. *Molecular Pharmaceutics*. 2023;20(11): 5416–5428. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.3c00422.
7. Luo L., Thakral N. K., Schwabe R., Li L., Chen S. Using Tiny-TIM Dissolution and In Silico Simulation to Accelerate Oral Product Development of a BCS Class II Compound. *AAPS PharmSciTech*. 2022;23(6):185. DOI: 10.1208/s12249-022-02343-4.
8. Yska J. P., Punter R. J., Woerdenbag H. J., Emous M., Frijlink H. W., Wilffert B., van Roon E. N. A gastrointestinal simulation system for dissolution of oral solid dosage forms before and after Roux-en-Y gastric bypass. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2019;26(3):152–156. DOI: 10.1136/ejpharm-2017-001360.
9. Vrbanc H., Trontelj J., Berglez S., Petek B., Opara J., Jerreb R., Krajcar D., Legen I. The biorelevant simulation of gastric emptying and its impact on model drug dissolution and absorption kinetics. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2020;149:113–120. DOI: 10.1016/j.ejpb.2020.02.002.
10. Matsui K., Tsume Y., Searls A., Amidon G. L. Utilization of Gastrointestinal Simulator, an in Vivo Predictive Dissolution Methodology, Coupled with Computational Approach To Forecast Oral Absorption of Dipyridamole. *Molecular Pharmaceutics*. 2017;14(4):1181–1189. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.6b01063.
11. Волкова Е. А., Медведев Ю. В., Фишер Е. Н., Шохин И. Е. Биовейвер как вид исследования биоэквивалентности. *Ведомости Научного центра экспертизы средств ме-*

дицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. 2024;14(1):42–52. DOI: 10.30895/1991-2919-2023-537.

12. Гребенкин Д. Ю., Рябова А. В., Курамшина А. М., Кисляков И. В., Жукова Е. Д. Сравнительная оценка лекарственных препаратов с МНН «Каптоприл» различных производителей, представленных на рынке РФ, на основании исследований однородности дозирования и теста кинетики растворения. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(1):131–141. DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-1-131-141.
13. Мустафин Р. И., Ситенкова (Буховец) А. В., Фотаки Н. Особенности проведения предиктивного теста растворения (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;1(1):156–162.
14. Dressman J. Evolution of Dissolution Media Over the Last Twenty Years. *Dissolution Technologies*. 2014;21(3):6–10. DOI: 10.14227/DT210314P6.
15. Zoeller T., Klein S. Simplified Biorelevant Media for Screening Dissolution Performance of Poorly Soluble Drugs. *Dissolution Technologies*. 2007;14(4):8–13. DOI: 10.14227/DT140407P8.
16. Dahlgren D., Venczel M., Ridoux J.-P., Skjöld C., Müllertz A., Holm R., Augustijns P., Hellström P. M., Lennernäs H. Fasted and fed state human duodenal fluids: Characterization, drug solubility, and comparison to simulated fluids and with human bioavailability. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2021;163:240–251. DOI: 10.1016/j.ejpb.2021.04.005.
17. Jones H. M., Rowland-Yeo K. Basic concepts in physiologically based pharmacokinetic modeling in drug discovery and development. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*. 2013;2(8):e63. DOI: 10.1038/psp.2013.41.
18. Sager J. E., Yu J., Ragueneau-Majlessi I., Isoherranen N. Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling and Simulation Approaches: A Systematic Review of Published Models, Applications, and Model Verification. *Drug Metabolism and Disposition*. 2015;43(11):1823–1837. DOI: 10.1124/dmd.115.065920.
19. Fisher J. W., Gearhart J. M., Lin Z., editors. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling. Methods and applications in toxicology and risk assessment. Amsterdam: Elsevier; 2020.
20. Yang S., Zhang B., Gong X., Wang T., Liu Y., Zhang N. In vivo biodistribution, biocompatibility, and efficacy of sorafenib-loaded lipid-based nanosuspensions evaluated experimentally in cancer. *International Journal of Nanomedicine*. 2016;11:2329–2343. DOI: 10.2147/IJN.S104119.
21. Song S., Wang C., Wang S., Siegel R. A., Sun C. C. Efficient development of sorafenib tablets with improved oral bioavailability enabled by coprecipitated amorphous solid dispersion. *International Journal of Pharmaceutics*. 2021;610:121216. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.121216.
22. Choi I., Park S.-Y., Lee S.-W., Kang Z., Jin Y. S., Kim I. W. Dissolution enhancement of sorafenib tosylate by co-milling with tetradecanol post-extracted using supercritical carbon dioxide. *Pharmazie*. 2020;75(1):13–17. DOI: 10.1691/ph.2020.9120.
23. Wiergowska G., Stasiłowicz A., Miklaszewski A., Lewandowska K., Cielecka-Piontek J. Structural Polymorphism of Sorafenib Tosylate as a Key Factor in Its Solubility Differentiation. *Pharmaceutics*. 2021;13(3):384. DOI: 10.3390/pharmaceutics13030384.

REFERENCES

1. Ramenskaya G. V., Shohin I. E., Kulinich Yu. I. Classification of medicinal substances according to their biopharmaceutical properties – BCS and BDDCS. *Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*. 2012;1:212–215. (In Russ.)
2. Demina N. B. Biopharmaceutical classification system as a tool for the development of drug formulations and their designs. *Drug development & registration*. 2017;2:56–60. (In Russ.)
3. Shohin I. E., Bagaeva N. S., Malashenko E. A., Kuzina V. N. Method of Estimating the Equivalence of Dissolution Profiles: a Modern View (Review). *Drug development & registration*. 2020;9(2):145–150. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-2-145-150.
4. Verhoeckx K., Cotter P., López-Expósito I, Kleiveland C., Lea T., Mackie A., Requena T., Swiatecka D., Wichers H., editors. The Impact of Food Bioactives on Health. In vitro and ex vivo models. Cham (CH): Springer; 2015. DOI: 10.1007/978-3-319-16104-4.
5. Hens B., Bermejo M., Tsume Y., Gonzalez-Alvarez I., Ruan H., Matsui K., Amidon G. E., Cavanagh K. L., Kuminek G., Benninghoff G., Fan J. H., Rodriguez-Hornedo N., Amidon G. L. Evaluation and optimized selection of supersaturating drug delivery systems of posaconazole (BCS class 2b) in the gastrointestinal simulator (GIS): An in vitro-in silico-in vivo approach. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018;115:258–269.
6. Sarcevic I., Hens B., Tomaszewska I., McAllister M. Digitalizing the TIM-1 Model using Computational Approaches-Part One: TIM-1 Data Explorer. *Molecular Pharmaceutics*. 2023;20(11): 5416–5428. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.3c00422.
7. Luo L., Thakral N. K., Schwabe R., Li L., Chen S. Using Tiny-TIM Dissolution and In Silico Simulation to Accelerate Oral Product Development of a BCS Class II Compound. *AAPS PharmSciTech*. 2022;23(6):185. DOI: 10.1208/s12249-022-02343-4.
8. Yska J. P., Punter R. J., Woerdenbag H. J., Emous M., Frijlink H. W., Wilffert B., van Roon E. N. A gastrointestinal simulation system for dissolution of oral solid dosage forms before and after Roux-en-Y gastric bypass. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2019;26(3):152–156. DOI: 10.1136/ejhp-2017-001360.
9. Vrbanc H., Trontelj J., Berglez S., Petek B., Opara J., Jereb R., Krajcar D., Legen I. The biorelevant simulation of gastric emptying and its impact on model drug dissolution and absorption kinetics. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2020;149:113–120. DOI: 10.1016/j.ejpb.2020.02.002.
10. Matsui K., Tsume Y., Takeuchi S., Searls A., Amidon G. L. Utilization of Gastrointestinal Simulator, an in Vivo Predictive Dissolution Methodology, Coupled with Computational Approach To Forecast Oral Absorption of Dipyridamole. *Molecular Pharmaceutics*. 2017;14(4):1181–1189. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.6b01063.
11. Volkova E. A., Medvedev Yu. V., Fisher E. N., Shohin I. E. Bio-waiver as a Bioequivalence Study Option. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(1):42–52. (In Russ.) DOI: 10.30895/1991-2919-2023-537

12. Grebenkin D.Yu., Ryabova A.V., Kuramshina A.M., Kislakov I.V., Zhukova E.D. Dissolution Profile Study and Uniformity of Dosage Units Test for Various Manufacturers of "Captopril" Drugs from the Russian Market. *Drug development & registration*. 2023;12(1):131–141. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-1-131-141.
13. Moustafine R.I., Sitenkova (Bukhovets) A.V., Fotaki N. The features of the predictive dissolution testing (review). *Drug development & registration*. 2017;(1):156–162. (In Russ.)
14. Dressman J. Evolution of Dissolution Media Over the Last Twenty Years. *Dissolution Technologies*. 2014;21(3):6–10. DOI: 10.14227/DT210314P6.
15. Zoeller T., Klein S. Simplified Biorelevant Media for Screening Dissolution Performance of Poorly Soluble Drugs. *Dissolution Technologies*. 2007;14(4):8–13. DOI: 10.14227/DT140407P8.
16. Dahlgren D., Venczel M., Ridoux J.-P., Skjöld C., Müllertz A., Holm R., Augustijns P., Hellström P. M., Lennernäs H. Fasted and fed state human duodenal fluids: Characterization, drug solubility, and comparison to simulated fluids and with human bioavailability. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2021;163:240–251. DOI: 10.1016/j.ejpb.2021.04.005.
17. Jones H. M., Rowland-Yeo K. Basic concepts in physiologically based pharmacokinetic modeling in drug discovery and development. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*. 2013;2(8):e63. DOI: 10.1038/psp.2013.41.
18. Sager J.E., Yu J., Ragueneau-Majlessi I., Isoherranen N. Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling and Simulation Approaches: A Systematic Review of Published Models, Applications, and Model Verification. *Drug Metabolism and Disposition*. 2015;43(11):1823–1837. DOI: 10.1124/dmd.115.065920.
19. Fisher J.W., Gearhart J.M., Lin Z., editors. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling. Methods and applications in toxicology and risk assessment. Amsterdam: Elsevier; 2020.
20. Yang S., Zhang B., Gong X., Wang T., Liu Y., Zhang N. In vivo biodistribution, biocompatibility, and efficacy of sorafenib-loaded lipid-based nanosuspensions evaluated experimentally in cancer. *International Journal of Nanomedicine*. 2016;11:2329–2343. DOI: 10.2147/IJN.S104119.
21. Song S., Wang C., Wang S., Siegel R. A., Sun C. C. Efficient development of sorafenib tablets with improved oral bioavailability enabled by coprecipitated amorphous solid dispersion. *International Journal of Pharmaceutics*. 2021;610:121216. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.121216.
22. Choi I., Park S.Y., Lee S.-W., Kang Z., Jin Y.S., Kim I.W. Dissolution enhancement of sorafenib tosylate by co-milling with tetradecanol post-extracted using supercritical carbon dioxide. *Pharmazie*. 2020;75(1):13–17. DOI: 10.1691/ph.2020.9120.
23. Wiergowska G., Stasiłowicz A., Miklaszewski A., Lewandowska K., Cielecka-Piontek J. Structural Polymorphism of Sorafenib Tosylate as a Key Factor in Its Solubility Differentiation. *Pharmaceutics*. 2021;13(3):384. DOI: 10.3390/pharmaceutics13030384.