

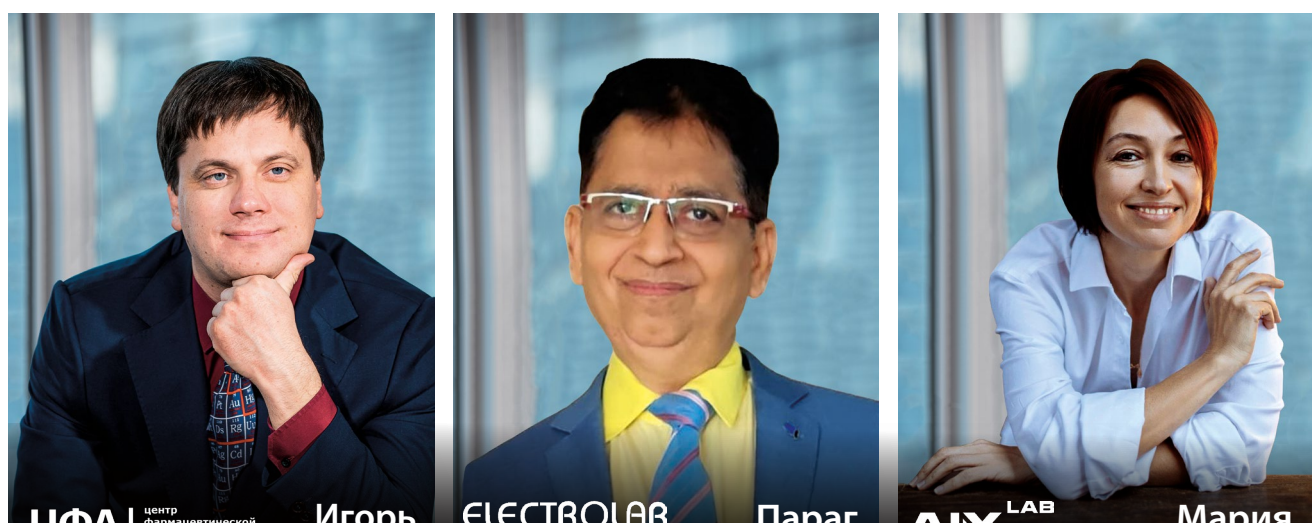
Редакционная статья / Editorial article

Интервью в рамках цикла «Мнение лидеров»

В новом интервью из цикла «Мнение лидеров» мы поговорили с коммерческим директором компании «АИКС ЛАБ» Вербицкой Марией Борисовной, главным научным консультантом Electrolab India Pvt Ltd. доктором Параг Гадкари и генеральным директором Центра Фармацевтической Аналитики Игорем Шохиним.

The interview as part of the "Leadership Opinion" Series

In a new interview from the "Leadership Opinion" series, we spoke with Maria B. Verbitskaya, Commercial Director of AICS LAB, and Dr. Parag Gadkari, Chief Scientific Advisor of Electrolab India Pvt Ltd. and Igor Shokhin, General Director of the Center of Pharmaceutical Analytics.



ЦФА | центр фармацевтической аналитики **Игорь Шохин**

ELECTROLAB Your Quality. Our Assurance **Параг Гадкари**

AIX LAB **Мария Вербицкая**

«НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ СОЗДАНИЯ БОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНЫХ И БЕЗОПАСНЫХ ЛЕКАРСТВ»

Представляем новый выпуск из цикла «Мнение лидеров», посвященный передовым подходам в фармацевтических исследованиях. В сегодняшней дискуссии принимали участие: Вербицкая Мария Борисовна, коммерческий директор компании «АИКС ЛАБ» (официальный дистрибьютор компании Electrolab в Российской Федерации); доктор Параг Гадкари, главный научный консультант Electrolab India Pvt Ltd и Шохин Игорь Евгеньевич, генеральный директор ООО «Центр Фармацевтической Аналитики». В роли интервьюера выступила Кульджанова Наталья Вячеславовна, директор научно-производственного журнала «Разработка и регистрация лекарственных средств».

В центре нашего обсуждения – эволюция методов исследования растворения: от классических протоколов к сложным, биорелевантным системам, которые воспроизводят условия *in vivo*. Мы деталь-

но расскажем, как интеграция оценки растворения и проницаемости в физиологически релевантных условиях открывает новые возможности для прогнозирования поведения лекарственных средств в организме.

Наша задача – обосновать переход к комплексным, биорелевантным подходам как к новому стандарту в фармацевтической разработке. Внедрение этих методов является ключевым этапом при создании более эффективных и безопасных лекарственных средств, а также для минимизации рисков при их разработке.

Наталья Кульджанова: Для чего и когда применяется тест «Растворение» в исследованиях лекарственных средств?

Игорь Евгеньевич: Тест «Растворение» служит фундаментальным инструментом исследования лекарственных средств, сопровождая в жизненный цикл

твердых лекарственных форм от стадии ранней разработки до пострегистрационных изменений. Его применение критически важно на следующих этапах:

- Разработки состава: для скрининга и оптимизации лекарственной формы.
- Оценки стабильности: для контроля сохранения свойств в течение срока годности.
- Отбора серий: для выбора производственных партий, направляемых на исследования биоэквивалентности (БЭ).

В некоторых случаях тест сравнительной кинетики растворения (ТСКР) может применяться для замены исследований биоэквивалентности, биовейвера дополнительных дозировок и биовейвера, основанного на биофармацевтической классификационной системе. Кроме того, методология теста «Растворение» является неотъемлемой частью экспертизы качества и валидации пострегистрационных изменений, таких как модернизация технологического оборудования, трансфер производства, смена поставщика активной фармацевтической субстанции (АФС) или коррекция состава препарата.

Наталья Кульджанова: *Каковы основные ограничения классического ТСКР в предсказании биоэквивалентности (особенно лекарственных средств с низкой растворимостью и проницаемостью)?*

Игорь Евгеньевич: В настоящее время методология проведения теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР) регламентирована Решением Совета Евразийской экономической комиссии № 85. Согласно данному документу, исследование проводится в трех стандартных буферных средах с pH 1.2, 4.5 и 6.8, а также в среде контроля качества. Однако данный минимальный обязательный набор условий обладает ограниченной прогностической способностью в отношении установления биоэквивалентности для препаратов, характеризующихся низкой растворимостью и низкой проницаемостью.

Это связано с двумя фундаментальными ограничениями классического подхода:

1. **Недостаточная физиологическая релеванность сред.** Стандартные буферные системы не способны адекватно воспроизвести сложный биохимический состав физиологических жидкостей желудочно-кишечного тракта, в частности, таких ключевых компонентов, как желчные кислоты и пищеварительные ферменты, которые играют критическую роль в процессах солюбилизации и растворения.
2. **Отсутствие оценки проницаемости.** Методика не предусматривает моделирования критически важного для всасывания этапа – пассивной и ак-



В настоящее время параллельное определение растворения и проницаемости является самым релевантным способом предсказания биоэквивалентности

тивной транспортировки (проницаемости) растворенного действующего вещества через слизистую оболочку тонкого кишечника.

Наталья Кульджанова: *В чем разница между классическим ТСКР и исследованиями в биорелевантных средах?*

Игорь Евгеньевич: Ключевым отличием биорелевантных сред является их специализированный состав, разработанный для максимально точного воспроизведения биохимических условий желудочно-кишечного тракта. В их формуляцию входят критически важные физиологические компоненты, прежде всего таурохолат натрия и лецитин.

Таурохолат натрия, являясь желчной кислотой, выполняет функцию естественного солюбилизатора, существенно повышая растворимость липофильных молекул. В комплексе с лецитином он формирует смешанные мицеллы фосфолипидной природы, которые активно участвуют в процессах солюбилизации и растворения фармацевтических субстанций.

Помимо биохимического состава, другие физико-химические параметры этих сред, такие как динамический профиль pH и ионная сила, также точно моделируют характеристики желудочного и кишечного сока в состояниях натощак и после приема пищи. Совокупность этих факторов – биохимического и физико-химического подобию – обеспечивает биорелевантным средам значительно более высокую прогностическую способность *in vitro-in vivo* по сравнению со стандартными средами.

Наталья Кульджанова: *Что такое «физиологический транзит» в ЖКТ? Какие параметры (pH, объем жидкости, моторика) важно учитывать?*

Игорь Евгеньевич: В отличие от классического теста «Растворение», когда исследования проводятся только в одном стакане, физиологический транзит в желудочно-кишечном тракте должен отражать путь движения препарата от желудка в тонкий кишечник. Соответственно, для более точного моделирования таких условий необходимо учитывать реальный pH отделов желудочно-кишечного тракта, реальные объемы, которые могут быть существенно меньше, чем классические объемы жидкости в тестерах растворения.

Также необходимо учитывать аспекты моторики желудочно-кишечного тракта и многие другие. Все эти моменты можно моделировать, например, в аппаратах GIS (Gastro Intestinal Simulator). Однако ключевым недостатком данной модели является то, что они могут имитировать только процессы растворения, но не проницаемости через стенку желудочно-кишечного тракта.

Наталья Кульджанова: *Какие основные подходы и аппараты сегодня используются для моделирования физиологического транзита ЖКТ при исследовании растворения?*

Доктор Параг Гадкари: Современное моделирование транзита в ЖКТ сочетает традиционные фармакопейные методы (USP 1, 2 и 4) с биорелевантными средами, динамическими протоколами смены pH и модулями проницаемости для одновременного изучения процессов высвобождения и всасывания.

Подходы делятся на три категории:

1. **Фармакопейные методы с использованием биорелевантных сред** (среды FaSSiF/FeSSiF, изготавливаемые, например, из концентрата BioWise) для моделирования химического состава просвета кишечника в сытом и голодном состоянии;
2. **Гидродинамические методы и методы смены pH**, которые имитируют опорожнение желудка и механику жидкости в тонком кишечнике (pH, объем, транзит);
3. **Совмещенные платформы «растворение-проницаемость»**, которые измеряют кинетику растворения в донорской камере (сосуде растворения) и одновременно измеряют поток через биомиметический барьер (мембрану) в акцепторной камере с буфером.

Последняя категория, примером которой является Dissoflux™, объединяет стандартный сосуд для растворения с камерой проницаемости, барьером PermeaPad® / липид-активированной мембраной и буфером-приемником для количественного определения проницаемости ($J = dm/(A \cdot dt)$) наряду с процентом высвобождения, что позволяет напрямую связать растворение и пассивную проницаемость.

Практические параметры, упоминаемые в документах проведения исследования, могут быть следующими: рабочий объем растворения 400–1000 мл, буфера-приемника 9–30 мл; скорость перемешивания 50–150 об/мин и количественное определение методом ВЭЖХ-МС/МС. Эти гибридные методы позволяют обеспечить корреляцию «*in vitro* – *in vivo*» (IVIVC), поскольку учитывают растворение в физиологически релевантных условиях растворимости и последующий этап проницаемости, который в итоге моделирует процесс всасывания.

Наталья Кульджанова: *Компания АИКС ЛАБ известна как поставщик специализированного аналитического и испытательного оборудования для контроля качества ЛС. Какие решения вы используете для тестирования лекарственных форм?*

Мария Борисовна: Мы сотрудничаем с компанией Electrolab India Pvt. Ltd., крупнейшим азиатским производителем фармацевтических тестеров с очень широкой линейкой приборов, сильной репутацией и методологической основой. Electrolab – это мировой бренд, чье оборудование используется более чем в 85 странах, в том числе на предприятиях Европы и Северной Америки. Компания имеет собственный R&D центр и команду специалистов-методологов, задействованных в разработке и совершенствовании приборов. Также компания Electrolab произво-

дит фармацевтические тестеры для известных европейских брендов в рамках OEM-соглашений.

Electrolab предлагает лабораториям широкую линейку тестеров физических параметров твердых форм (тестеры прочности, тестеры распадаемости, истираемости и пр.), тестеры герметичности. И предлагает максимально полную линейку тестеров растворения в соответствии с требованиями ведущих фармакопей для проведения как стандартных методов растворения (методы USP 1,2), так и более узкоспециализированных методов, таких как «проточная ячейка» (USP 4), тестирование растворения при различных pH (USP 3,7), метод «вращающаяся бутылка», применяемый исключительно для целей разработки ЛС. Тестеры растворения могут идти в комплектации с ручным, полуавтоматическим или автоматическим пробоотбором, что позволяет гибко конфигурировать приборы в зависимости от задачи и бюджета лаборатории. Все оборудование соответствует требованиям USP, EP и ГФ РФ и имеет маркировку CE.

Компания Electrolab активно вкладывается в инновации и развитие методов, регулярно патентует успешные разработки. Так, одним из таких успешно запатентованных решений является инновационная система Dissoflux, позволяющая моделировать физиологический транзит ЖКТ при исследовании растворения. Более подробно о данной разработке сегодня расскажет специалист компании Electrolab – доктор Параг Гадкари.

Наталья Кульджанова: Расскажите подробнее о технологии Dissoflux?

Доктор Параг Гадкари: Dissoflux™ – дополнительный модуль к стандартной системе растворения. В результате их интеграции мы получаем аппарат USP с камерой проницаемости, отделенной от основного объема для растворения биомиметическим барьером (липид-активированной мембраной или PermeaPad® GIT).

Донорная камера (растворение) содержит биорелевантную среду (FaSSIF/FeSSIF, порошки BioWise) при физиологической температуре и контролируется перемешиванием; **акцепторная камера** содержит буфер-приемник для последующей регистрации проницаемости АФС, находится по другую сторону барьера, пробы из нее отбираются непрерывно или периодически. Растворение количественно определяют методом ВЭЖХ из донорной камеры; проницаемость количественно определяют путем отбора проб из акцепторной камеры методом ВЭЖХ-МС/МС.

Проницаемость (J , $\text{мкг} \cdot \text{см}^{-2} \cdot \text{мин}^{-1}$) рассчитывается из прошедшей через мембрану массы за единицу времени и площади мембраны, что позволяет строить графики зависимости проницаемости от времени и кумулятивной проницаемости, которые идут параллельно с кривыми процента высвобождения.

В существующих примерах исследований с применением Dissoflux™ использовались типичные экспериментальные условия (например, FaSSIF pH 6.5,

объем донорной камеры 500–900 мл, объем буфера-приемника 10–20 мл, активация мембраны фосфолипидным раствором) и была продемонстрирована прогностическая способность Dissoflux: исследования гидроксизина и терифлуномида предсказали их поведение в условиях *in vivo* путем сравнения коэффициентов проницаемости с референтным препаратом – в исследовании Терифлуномида их соотношение составляло около 96 %, что предсказывало биоэквивалентность.

Проводя отбор проб и измерения в обеих камерах Dissoflux одновременно, было выявлено несоответствие между растворением и всасыванием, которое упускают тесты с единичной конечной точкой.

Наталья Кульджанова: Какие ключевые конструктивные и методологические особенности Dissoflux делают его «биорелевантным»?

Доктор Параг Гадкари: Биорелевантность Dissoflux основывается на (А) физиологически релевантных средах, (В) биомиметической химии барьера и (С) совмещенном *in situ* изучении растворения и проницаемости.

(А) Система использует валидированные составы сред FaSSIF/FeSSIF (например, из порошков BioWise) для воспроизведения содержания желчных солей/липидов в просвете кишечника и различий pH в сытом и голодном состоянии, что напрямую влияет на растворение липофильных АФС.

(В) Мембраны PermeaPad® GIT или липид-активированные мембраны содержат фосфолипиды в целлюлозной основе; при гидратации они образуют липосомальный гель, который имитирует пассивные параклеточные/трансклеточные пути и демонстрирует стабильность в диапазонах pH, используемых в моделировании ЖКТ. Стандартная активация мембраны (доза фосфолипидов в микролитрах, инкубация 15 мин) и площадь/диаметр мембраны (≈ 25 мм) заданы для контроля площади поверхности проницаемости.

(С) Гидродинамика контролируется установкой параметров проведения исследования (перемешивание 50–150 об/мин; малые и большие камеры проницаемости, объем буфера-приемника 9–30 мл), а схемы отбора проб позволяют применять восполнение объема для поддержания условий предельного растворения. В совокупности эти особенности делают измеряемые величины проницаемости и растворения более физиологически значимыми по сравнению с простыми тестами высвобождения в буферных растворах.

Наталья Кульджанова: В каких случаях (для каких веществ / классов препаратов) интеграция растворения + проницаемости особенно критична?

Игорь Евгеньевич: Мы считаем, что наиболее комплексный подход предполагает моделирование всего процесса системной абсорбции, который включает три последовательных и взаимосвязанных эта-

па: распадаемость лекарственной формы, растворение активной фармацевтической субстанции (АФС) и ее проницаемость через кишечный барьер в растворенном состоянии. Идеальная модель стремится к воспроизведению этой полной последовательности событий.

Однако ключевое значение оценка проницаемости приобретает для тех категорий лекарственных средств, у которых именно транспорт через слизистую оболочку является лимитирующим этапом системной абсорбции. В первую очередь, это относится к субстанциям, относящимся ко II, III и IV классам биофармацевтической системы классификации (БКС), характеризующимся низкой растворимостью и проницаемостью.

Кроме того, тщательное изучение проницаемости критически важно при сравнении препаратов, содержащих различные вспомогательные вещества, поскольку их состав может оказывать влияние на механизмы пассивного и активного транспорта, тем самым потенциально изменяя биодоступность.

Наталья Кульджанова: *В каких случаях биорелевантные исследования могут быть недостаточно прогностичны?*

Игорь Евгеньевич: Проведение исследований растворения в биорелевантных средах может не обеспечивать существенного прироста информации для высокорастворимых препаратов первого класса биофармацевтической классификационной системы (БКС), которые являются основными кандидатами для процедуры «биоэвейвер». Безусловно, биорелевантные исследования наиболее востребованы для лекарственных средств с низкой растворимостью и низкой проницаемостью.

Наталья Кульджанова: *Какие дополнительные методы (например, клеточные модели) стоит использовать параллельно?*

Игорь Евгеньевич: Одним из наиболее широко признанных методов моделирования проницаемости является исследование на клеточной линии Caco-2. Безусловно, данный подход характеризуется высокой физиологической релевантностью, однако он существенно более трудоемок, длителен и дорогостоящ по сравнению с исследованиями на специализированных аппаратах, таких как Dissoflux.

Мы рекомендуем применение клеточных моделей для лекарственных средств, в отношении которых имеются ограниченные данные о проницаемости в научной литературе, а также при исследовании новых химических соединений – инновационных препаратов.

Наталья Кульджанова: *Какую роль может сыграть моделирование (in silico) в сочетании с экспериментальными методами ТСКР?*

Игорь Евгеньевич: Компьютерное моделирование (in silico) представляет собой важный инструмент, применяемый в комплексе с ТСКР.

Ярким примером служит процедура «биоэвейвер», основанная на БКС, которая позволяет отказаться от исследований биоэквивалентности, заменяя их исследованиями *in vitro*. Для успешного проведения данной процедуры необходимо предварительно определить биофармацевтическую растворимость субстанций, в том числе в среде с ожидаемой минимальной растворимостью.

Важно отметить, что идентификация такой среды до проведения экспериментальных исследований возможна исключительно методами компьютерного моделирования, которые активно используются в ЦФА для решения этих задач.

Наталья Кульджанова: *Какие барьеры (технические, экономические, регуляторные) мешают широкому распространению биорелевантных методов исследования?*

Игорь Евгеньевич: Следует отметить, что биорелевантные методы относятся к R&D-инструменту, то есть используются на этапе разработки лекарственного средства. В связи с этим их применение не является обязательным требованием регуляторных органов.

Именно этот фактор представляет собой основной барьер для широкого внедрения данных методик. Ключевым стимулом для интеграции биорелевантных подходов в работу R&D-подразделений является инициатива самих фармацевтических компаний, заинтересованных в создании качественных, эффективных и безопасных препаратов, а также в минимизации рисков, связанных с неудачным проведением исследований биоэквивалентности.

Наталья Кульджанова: *Что могло бы стимулировать их использование (стандарты, руководства, инструменты)?*

Игорь Евгеньевич: Что касается стандартов, руководств и инструментов – ключевым стимулом для распространения биорелевантных методов стало бы их внедрение хотя бы в рекомендательном формате в нормативную базу Евразийской экономической комиссии.

Мы активно работаем в этом направлении, иницируя обсуждение данной проблематики на профессиональных площадках, в частности, в рамках ежегодного конгресса «Разработка и регистрация лекарственных средств». Это позволяет обеспечить конструктивный диалог между научным сообществом, представителями индустрии и регуляторных органов. Убеждены, что такая совместная работа, включая научно-просветительскую деятельность, будет способствовать интеграции биорелевантных методик.

Уже сегодня можно констатировать определенные успехи: все ключевые компании-партнеры, включая крупнейшие фармацевтические предприятия России, успешно внедрили отдельные биорелевантные методы в свои исследовательские процессы. Мы надеемся, что данная позитивная тенденция получит дальнейшее развитие.

Наталья Кульджанова: *В чем преимущество биорелевантных тестов сравнительной кинетики растворения для разработчиков лекарственных средств?*

Доктор Параг Гадкари: Биорелевантное сравнительное тестирование «растворение-проницаемость» преобразует скрининг лекарственных форм из исследования, сфокусированного на высвобождении, в инструмент принятия решений, полагающийся на показатели проницаемости (всасывания).

Ключевые преимущества:

1. **Улучшенное прогнозирование поведения *in vivo*** – совмещение данных о растворении и проницаемости помогает выявить лекарственные формы, которые с высокой вероятностью будут успешны в исследованиях биоэквивалентности (БЭ); например, в примечаниях по применению Dissoflux показано, что соотношение коэффициентов проницаемости, полученные в средах FaSSIF/FeSSIF, предсказали результаты БЭ *in vivo* для испытуемого и референтного препарата в примерах исследований (как было описано выше с терифлуномидом).
2. **Отбор и ранжирование лекарственных форм** – разработчики могут отсеивать формы с приемлемым высвобождением, но плохой проницаемостью, экономя на дорогостоящих исследованиях *in vivo*.
3. **Оценка влияния вспомогательных веществ** – одновременное измерение двух параметров (высвобождение и проницаемость) выявляет влияние вспомогательных веществ на мицеллярное растворение и распределение в мембране, что актуально для сахароспиртов и поверхностно-активных веществ.

4. **Польза для регуляторных целей и разработки** – для кандидатов классов БКС II/III/IV такие тесты поддерживают рациональные стратегии обоснования биоэквивалентности и могут сократить количество или масштаб исследований на людях при демонстрации IVIVC.

В конечном счете, эти тесты ускоряют принятие решений «продолжать/остановить разработку препарата», снижают затраты и повышают научную обоснованность выбора лекарственной формы.

Наталья Кульджанова: *Мария Борисовна, как вы оцениваете изменения на фармацевтическом рынке России с 2022 года? Какие новые направления развиваются и как это повлияло на выбор партнеров?*

Мария Борисовна: После 2022 года фармацевтический рынок в России значительно перестроился. Компании стали активнее искать надежных партнеров за пределами привычных направлений, и мы в АИКС ЛАБ сделали ставку на сотрудничество с ведущими индийскими производителями оборудования для производства и контроля качества лекарственных средств. На сегодняшний день мы являемся официальным дистрибьютором их оборудования в России, осуществляем поставки, выполняя при этом полный цикл работ от технических консультаций по подбору оборудования до проведения монтажа, SAT и валидации оборудования в месте установки.

Наши специалисты и сервисные инженеры регулярно проходят обучение на заводах-производителях. Индийское оборудование соответствует международным стандартам фармотрасли, успешно используется на фармацевтических предприятиях Европы и Азии и зарекомендовало себя как надежное, технологичное и конкурентоспособное решение.

