

УДК 57.084.1: 615.014.2: 614.2

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.15.86.006>

ПОДГОТОВКА СПЕЦИАЛИСТОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В ПРИГОТОВЛЕНИИ ОБРАЗЦОВ ДЛЯ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ

С.В. Гущина, специалист по валидации и статистике АО «НПО «Дом фармации», Ленинградская область, ORCID: 0000-0002-0247-0378;

guschina.sv@doclinika.ru

К.О. Сидоров, канд. фарм. наук, научный сотрудник департамента науки и подготовки научно-педагогических кадров ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-7573-1719;

kirill.sidorov@pharminnotech.com

Д.Ю. Ивкин, канд. биол. наук, доцент, начальник центра экспериментальной фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-9273-6864;

dmitry.ivkin@pharminnotech.com

А.С. Ивкина, старший научный сотрудник центра экспериментальной фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-4938-1321;

arina.ivkina@pharminnotech.com

Н.А. Кищенко, руководитель провизорской службы АО «НПО «Дом фармации», Ленинградская область, ORCID: 0000-0002-6785-2270;

kischenko.na@doclinika.ru

Ю.Г. Ильинова, канд. фарм. наук, доцент, проректор по учебной работе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-9827-3653;

yulia.ilynova@pharminnotech.com

Целью данной работы являлась оценка требований к профессиональным обязанностям и квалификации персонала, осуществляющего подготовку исследуемых объектов в ходе ДКИ, а также распространенности соответствующих специалистов в исследовательских организациях и на основании этого анализа – разработка рекомендаций для развития отечественной фармацевтической отрасли.

Ключевые слова: зарубежный опыт, доклинические исследования, исследуемые

объекты, фармацевтическая разработка, фармацевтические кадры, квалификационные требования

В последние годы, особенно на фоне пандемии, наблюдается интенсивный рост фармацевтической отрасли. Растущая потребность в разработке новых жизненно важных лекарств увеличивает инвестиции в том числе в доклинические исследования (ДКИ). Также важно отметить, что все больше ДКИ проводятся

с участием контрактно-исследовательских организаций (Contract research organizations, CROs). Такой подход позволяет компаниям-производителям сосредоточиться на своей основной деятельности [1–3]. В публикациях отмечают увеличение доли CRO в общем объеме научных исследований. По данным на 2018 год, вплоть до 29% расходов, связанных с разработкой и исследованием новых лекарств, приходится на CRO [4], а к 2030 году планируется еще более весомый рост доли CRO, что будет соответствовать 9,6 млрд долларов США. При этом высокую долю в сотрудничестве с CRO составляют как биофармацевтические компании, так и государственные институты, направляющие свои разработки на аутсорсинг [5–7]. Аутсорсинг разработки лекарственных средств и доклинических исследований (традиционно проводимый собственными силами из-за проблем с нарушением прав интеллектуальной собственности) увеличился из-за роста специализированных исследований лекарств и доклинических CRO [8].

При этом существует и активно обсуждается проблема воспроизводимости исследований, когда результаты, полученные на этапе ДКИ, не находят подтверждения в ходе клинических исследований [9–11]. Одной из возможных причин подобной невоспроизводимости может являться изменение лекарственной формы (ЛФ) и состава исследуемого объектов в ходе их подготовки к испытанию. ДКИ новых лекарственных средств чаще всего проводятся с использованием активных субстанций или первых составов фармацевтической разработки. Но тогда для исследуемых объектов требуется проведение специальной подготовки, необходимой для адаптации к введению тест-систем. На основании многолетнего опыта подготовки исследуемых компонентов в доклинических центрах были неоднократно выявлены сложности при подготовке объектов для введения.

В настоящий момент существует множество вариантов проведения ДКИ. Конкуренцию

лабораторным животным составляют клеточные культуры, изолированные ткани и органы, а также методы компьютерного моделирования. Однако в настоящий момент нет возможности полностью отказаться от использования лабораторных животных [12,13], поскольку эти модели позволяют получить результаты, наиболее приближенные к человеческим [14,15].

Для исследований на животных проблема введения исследуемых объектов является одной из ключевых. В ряде случаев, когда доклиническое исследование твердых дозированных лекарственных средств (таблетки или капсулы) или мягких дозированных лекарственных средств (суппозитории) проводится на мелких лабораторных животных, возникает необходимость разрушения и преобразования готовой ЛФ. В таких случаях планирование эксперимента может потребовать выбора наиболее подходящего способа введения, подходящей ЛФ и – в случае необходимости – выбора подходящих вспомогательных веществ (ВВ) [16–18]. Подобный подход требует от исследователей создания специально разработанной композиции на основе исследуемых объектов, обладающей другими ЛФ, составом ВВ и концентрацией, что, в свою очередь, требует оценки физико-химических свойств новой композиции [19–24]. Также может возникнуть необходимость анализа химической стабильности приготовленной композиции. Так, Gad S.C. с соавторами подтверждают, что хотя требования к этому анализу не такие жесткие, как требования к определению стабильности готовой ЛФ для промышленного выпуска, тем не менее для оценки стабильности состава для ДКИ необходима аналитическая лаборатория и разработка соответствующих методик [25].

Особая сложность в процессе приготовления новых композиций возникает за счет тенденции использования инновационных ВВ на основе полимеров, липидных платформ, наночастиц, а также из-за активного внедрения новых ЛФ, позволяющих комбинировать

несколько изолированных лекарственных средств в одной форме. Новые ВВ и особые структуры улучшают биодоступность и стабильность действующих веществ, улучшают контролируемость или локализацию высвобождения. Кроме того, такие подходы позволяют преодолеть лекарственную несовместимость активных веществ [26, 27]. В то же время это создает нестандартную задачу для доклинических исследователей. Возникает необходимость научного подхода к подбору носителей и разработки методики подготовки объекта. Факторы, усложняющие процесс подготовки исследуемых объектов для ДКИ, и пути их возможного решения представлены на рис. 1.

Таким образом, можно сделать вывод: чем сложнее объекты, исследуемые в ходе

ДКИ, тем более высокую квалификацию должны иметь специалисты, осуществляющие работу с ними. На основании такого подхода нами предложена схема принятия решения по кадровому обеспечению (рис. 2).

В своих предыдущих работах [32,33] мы рассматривали организационную структуру в составе центра ДКИ, который специализируется на подготовке и контроле качества доз для введения тест-системам. Было интересно проанализировать зарубежные источники с целью определить, существуют ли похожие специалисты или структуры в иностранных исследовательских центрах и какова особенность их организации, а также изучить квалификацию вовлеченных в эту работу кадров.



РИС. 1. Факторы, усложняющие процесс подготовки исследуемых объектов для ДКИ, и пути их возможного решения

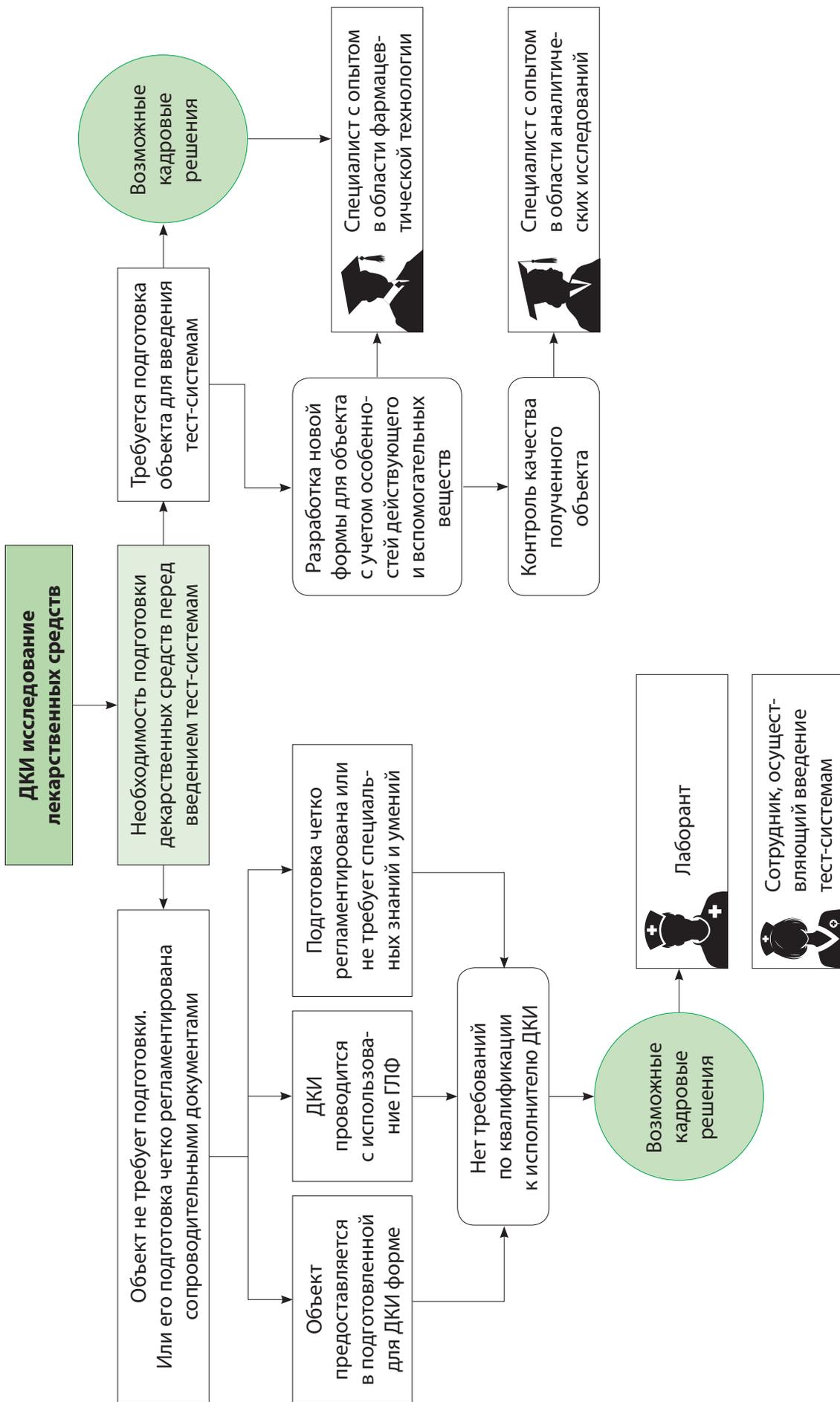


РИС. 2. Возможные подходы к кадровому обеспечению ДКИ при разных способах подготовки исследуемых образцов

Целью данной работы являлась оценка требований к профессиональным обязанностям и квалификации персонала, осуществляющего подготовку исследуемых объектов в ходе ДКИ, а также анализ распространенности соответствующих специалистов в исследовательских организациях, чтобы на этом основании предложить рекомендации для развития отечественной фармацевтической отрасли.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения указанной цели разработана стратегия поиска информации. Первоначально были определены ключевые термины (слова) на английском языке: drugs preparation, preclinical studies, preclinical investigation, staff/specialists, formulation, education, scientific approach, test substance, department, employees. В ходе реализации поиска использовали как отдельные термины, так и их сочетание, например, preclinical formulation specialists.

Поиск литературы осуществлялся в поисковой системе Google Scholar и в открытой части базы данных Pubmed. Кроме того, нами были использованы данные из материалов официальных источников, таких как сайты фармацевтических компаний и контрактно-исследовательских организаций, а также ресурсы-агрегаторы, на которых участники данной отрасли публикуют актуальные вакансии и требуемую квалификацию.

Анализ полученных данных проводили методом систематизации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Вопросы подготовки исследуемых препаратов к ДКИ признаются весьма актуальными и упоминаются в научных публикациях [19,34]. Так, Mannhold R. и соавторы, а также Lee Y.C. с соавторами отмечают, что ограниченная

информация о ЛС, ограниченные ресурсы и ограниченное время не позволяют создать достаточно эффективную ЛФ для введения, а используемые в большинстве случаев растворы и суспензии не позволяют получать удовлетворительные результаты ДКИ [26,35]. Отмечается, что старые принципы приготовления препаратов для ДКИ путем растворения сейчас уже могут быть неприемлемы, поскольку все большее число молекул требуют так называемых активирующих составов для достижения разумной биодоступности [28,54,30]. В связи с этим Fahr A., Liu X. и Timmins P. с соавторами указывают, что для создания новых высокотехнологичных ЛФ, обеспечивающих хорошую надежность в проведении ДКИ, необходимы мощности и опыт соответствующих отделов разработки [37,38]. Также были высказаны рекомендации по формированию баз данных, помогающих подобрать оптимальную рецептуру для доклинических комбинаций [34,39–42].

Несмотря на признанную актуальность вопроса подготовки объектов для ДКИ, в открытых источниках крайне мало информации о специалистах, выполняющих данную работу. Так, удалось найти лишь одну статью, посвященную этому вопросу. Shah A.K. и Agnihotri S.A. описывают характер работы специалиста, осуществляющего подготовку объектов к ДКИ, как ежедневную подготовку доз, проводимую непосредственно перед введением животным [23]. Такой подход, как отмечает автор, позволяет максимально снизить риски потери стабильности. Отдельно упоминается, что работа с рецептурами проводится с участием аналитического отдела, осуществляющего оценку качества и стабильности, которые необходимы, согласно требованиям надлежащей лабораторной практики (GLP).

В качестве альтернативного источника информации о специалистах и квалификационных требованиях к ним мы использовали данные официальных сайтов доклинических

исследовательских центров и контрактно-исследовательских организаций. В ходе анализа мы акцентировали внимание на вопросах направления научной деятельности организаций и кадрового состава. Доступными источниками информации для нас стали актуальные вакансии фармацевтических и научно-исследовательских организаций. В результате анализа представленных вакансий нам удалось классифицировать специалистов, участвующих в подготовке исследуемых объектов для ДКИ, на три группы. Характеристика данных специалистов представлена в таблице.

Помимо вышеперечисленных квалификационных требований к специалистам, осуществляющим подготовку образцов для введения тест-системам, необходимо учитывать, что работник должен быть обучен знанию руководящих принципов и нормативных документов, а также принципам надлежащей лабораторной практики GLP [24].

Поскольку напрямую проанализировать кадровый состав организаций не представляется возможным, нами был предпринят подход косвенного анализа через деятельность

CRO, поскольку именно эти организации наиболее подробно описывают характер своей специализации. В общей базе CRO (<https://www.contractpharma.com>), охватывающей организации по всему миру и содержащей сведения о 952 компаниях, мы выделили интересующие нас специализации CRO, осуществляющие ДКИ: в базе были обнаружены 82 такие организации. Их специализация, а также совмещение видов деятельности с подготовкой исследуемых объектов представлены на рис. 3.

Таким образом, можно отметить, что среди CRO, существующих в данной базе и осуществляющих ДКИ, больше половины организаций проводят тестирование на *in vivo* тест-системах и при этом только 17% этих организаций совмещают эту деятельность с подготовкой исследуемых объектов для введения. Возможные причины отсутствия такого совмещения следующие:

Отсутствие необходимости подготовки объектов. Организация работает только с теми объектами, для которых специализированной подготовки не требуется.

Подготовленные рецептуры исследуемого объекта для ДКИ могут быть разработаны

Таблица

ХАРАКТЕРИСТИКА КВАЛИФИКАЦИОННЫХ ТРЕБОВАНИЙ К СПЕЦИАЛИСТАМ, ЗАНЯТЫМ В ДКИ

Примеры наименований должности	Функции	Требования к квалификации. Уровень и профиль	Дополнительные требования	Количество вакансий, %
Технические специалисты				
Техник-исследователь (Research Technician). Специалист по исследованиям на животных (Animal Research Tech). Ассистент-исследователь (Research Assistant)	Подготовка препаратов для введения под руководством более квалифицированных специалистов или на основании четких инструкций. Совмещение подготовки с проведением ветеринарных манипуляций (введение препаратов, клиническое наблюдение)	Бакалавр и ниже. Биология, химия/фармацевтика или смежные дисциплины	Опыт в изготовлении рецептур для введения	40%

Окончание таблицы

Примеры наименований должности	Функции	Требования к квалификации. Уровень и профиль	Дополнительные требования	Количество вакансий, %
Научные сотрудники				
<p>Научный сотрудник (Research Associate). Ученый – исследователь рецептур (Formulation Research Scientist). Эксперт по науке и технологиям (Expert Science & Technology, Preclinical Formulation). Старший научный сотрудник (Sr. Research Associate). Ассистент-химик (Assistant Chemist)</p>	<p>Приготовление прототипов рецептур (растворов, суспензий, таблеток, капсул и т. д.) для поисковых исследований на моделях <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>. Изучение основных свойств активного соединения и приготовленной формы для введения (растворимость, твердость таблеток, дезинтеграция, pH, изотоничность, цвет, склонность к гелеобразованию и т. д.). Оценка химической и физической стабильности рецептур-прототипов. Оценка эффективности составов-прототипов с использованием тестов <i>in vitro</i> (растворение, осаждение и т. д.). Выявление потенциальных проблем со стабильностью и эффективностью рецептур-прототипов. Разработка протоколов приготовления рецептур на участках доклинических и клинических исследований. Регулярное приготовление растворов и суспензий для использования в доклинических исследованиях. Передача образцов к месту, где происходит применение. Предоставление инструкции по приготовлению и введению препарата командам доклинических, токсикологических и клинических разработок</p>	<p>Высшее образование (бакалавриат, магистратура или ученая степень). Фармацевтика, химия, химическая инженерия, биохимия или смежные науки</p>	<p>Знания в области свойств вспомогательных веществ и их совместимости. Опыт в области разработки рецептур. Опыт работы с ключевыми аналитическими методами</p>	<p>56%</p>
Ведущие научные сотрудники				
<p>Супервайзер рецептур (Supervisor Formulations). Главный научный сотрудник по рецептурам (Formulation Principal Research Scientist)</p>	<p>Обучение и консультации по вопросам приготовления исследуемых объектов. Контроль деятельности персонала в вопросах приготовления и дозирования исследуемых объектов. Проверка целостности и точности данных, полученных персоналом при разработке тестовых композиций. Проверка квалификации. Обеспечение надлежащего хранения образцов</p>	<p>Доктор философии, магистр или бакалавр. Химия, аналитические науки, фармация или смежные области</p>	<p>Не менее 3–5 лет опыта работы в доклинических исследованиях в соответствии с принципами GLP. Опыт руководящей работы не менее 3–5 лет</p>	<p>4%</p>

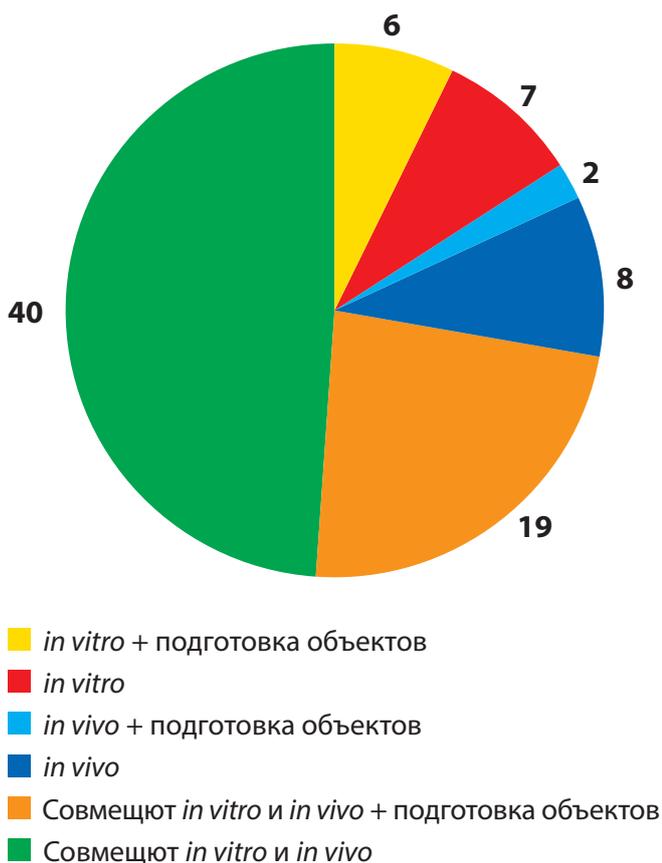


РИС. 3. Анализ деятельности CRO, осуществляющих ДКИ

научно-исследовательским подразделением на предприятии-разработчике [43–46].

Данные функции передаются на реализацию в CRO, специализирующиеся на разработке доклинических рецептур.

Использование возможностей специализированных CRO, как отмечают авторы [47–49], позволяет гармонизировать разработку исследуемого объекта не только для нужд ДКИ, но и для последующего выхода на рынок. Одновременно такой подход позволяет развивать научную составляющую разработки лекарственных средств. Появляются более сложные составы ВВ, к примеру, на основе белков, нуклеиновых кислот. Отмечено, что уже существуют и активно развиваются подходы индивидуального изготовления ЛФ для ДКИ, изготовленных методом 3D-печати, что позволяет легко и быстро создать широкий ряд дозировок, размеров и составов. В дальнейшем

подобный подход позволит упростить подбор доз и для конечного потребителя [48,50,51].

Организации, специализирующиеся на разработке составов, могут предлагать широкий ассортимент технологических решений, использовать наиболее инновационные методы как для производства ЛФ, так и для ее последующего тестирования. Разработка сочетается с аналитическими испытаниями концентрации, стабильности и гомогенности, что позволяет лучше оценить полученные результаты ДКИ, что также может облегчить отбор объектов-кандидатов в ходе исследования и помочь с разработкой клинических рецептур [49,52]. Также одним из преимуществ является то, что разработка состава для ранних стадий, таких как ДКИ, происходит согласованно с разработкой состава для последующих исследований [53].

ВЫВОДЫ

Особенность подхода при подготовке доз для ДКИ зависит от типа исследуемых объектов, а также используемых тест-систем. Для наиболее сложного случая, когда требуется адаптировать состав исследуемого объекта, необходимо проводить дополнительные исследования, которые должны приниматься во внимание, в том числе в ходе последующей фармацевтической разработки для клинических исследований и промышленного производства.

Такой подход позволяет улучшить качество, надежность и воспроизводимость исследований, а также снизить количество лекарственных кандидатов, отсеявшихся на последних стадиях исследований, что приводит к существенной оптимизации экономических и временных затрат на разработку новых лекарственных средств.

Необходимость подготовки исследуемых объектов для ДКИ требует наличия квалифици-

рованных кадров, имеющих соответствующий опыт работы с лекарственными препаратами. Однако такие специалисты встречаются не в каждом исследовательском центре, что связано с высокой сложностью и наукоемкостью разработки и контроля качества рецептур для исследований. Эту функцию в зарубежных компаниях в некоторых случаях на себя берут представители разработчиков или специализирующиеся на разработке контрактно-исследовательские организации.

Это позволяет создавать оптимальные рецептуры для подготовки исследуемых объектов, участвующих в ДКИ, всесторонне оценить их влияние на эффективность и безопасность, а также использовать полученные наработки для дальнейшей разработки готовых лекарственных форм для конечного потребителя. К сожалению, такой подход не закреплен в нормативных документах и методических рекомендациях, посвященных надлежащим практикам. Больше внимание к проблеме подготовки исследуемых объектов позволило бы гармонизировать разработку лекарственных средств на всех этапах, повысить результативность научных исследований и дать существенный толчок всей фармацевтической отрасли.

Авторы полагают, что внедрение подхода научно обоснованной и согласованной с разработчиками подготовки исследуемых объектов для ДКИ в отечественную практику позволит не только увеличить воспроизводимость доклинических и клинических исследований, но и повысить качество фармацевтической разработки лекарственных средств.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Santosh K.R., Paul S. *Contract Research Organization (CRO): An Important Partner to Biotechnological and Pharmaceutical Companies // Journal of Drug Delivery and Therapeutics.* 2019; 9(4-A): 759–761. <https://doi.org/10.22270/jddt.v9i4-A.3481>
2. Díaz R.F., Sanchez-Robles B. *Efficiency in the CRO industry, 2010–2019 // SSRN Electronic Journal.* 2021. DOI: 10.2139/ssrn.3839735 2021.
3. Parente R., Fontana L., Gimigliano A., Valentina C. *The strategic role of CRO in the R&D of life science industry; R&D Management Conference 2015.*
4. Resendez J.C. *Exploring Preclinical Contract Research Organization Strategic Partnerships [dissertation].* Walden University; 2021.
5. *Global preclinical CRO market (2021 to 2028) – Size, Share & Trends Analysis Report by Service [Internet].* 2021 [cited 2023 Jun 14]. <https://www.prnewswire.com/news-releases/global-preclinical-cro-market-2021-to-2028---size-share--trends-analysis-report-301398277.html>
6. Steger C.A., Craig T.J., Ben-Joseph O. *Pharma Services sector poised for continued growth and consolidation [Internet] // MJH Life Sciences; 2021 [cited 2023 Jun 14].* <https://www.pharmtech.com/view/pharma-services-sector-poised-for-continued-growth-and-consolidation>.
7. Labant M. *As needs change, the CRO industry adapts // GEN biotechnology.* 2020; 40 (4). DOI: 10.1089/gen.40.04.11
8. Robb A., Rohrschneider M., Booth A. et al. *Enhancing organisational innovation capability – a practice-oriented insight for pharmaceutical companies // Technovation.* 2022. Vol. 115: 102461. DOI: 10.1016/j.technovation.2022.102461
9. Seyhan A.A. *Lost in translation: the valley of death across preclinical and clinical divide-identification of problems and overcoming obstacles // Transl. Med. Commun.* 2019; 4: 10.1186. DOI: 10.31219/osf.io/nu26d 19.
10. Ergorul C., Levin L.A. *Solving the lost in translation problem: Improving the effectiveness of Translational Research // Curr. Opin. Pharmacol.* 2013; 13(1): 108–14. DOI: 10.1016/j.coph.2012.08.005.

11. Ioannidis J.P., Kim B.Y., Trounson A. How to design preclinical studies in nanomedicine and cell therapy to maximize the prospects of clinical translation // *Nat. Biomed. Eng.* 2018; 2(11): 797–809. DOI: 10.1038/s41551-018-0314-y.
12. Вольская Е. Оптимизация доклинических исследований: на пути к гуманным опытам // *Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике.* 2016. 1–2. 6–12.
13. Морозов А.М., Сергеев А.Н., Жуков С.В. и др. О необходимости и пределах вивисекционных экспериментов в медицине // *Биомедицина.* 2021; 17(2): 35–45. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-2-35-45>
14. Каркищенко Н.Н. Классические и альтернативные модели в лекарственной токсикологии // *Биомедицина.* 2006; 1(4): 1–23.
15. Тюренков И.Н., Ломкина Е.М., Куркин Д.В. и др. Этические аспекты доклинических исследований // *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2015; (3): 36–41.
16. Трофимец Е.И., Макарова М.Н., Кательникова А.Е. и др. Эндотрахеальный способ введения лекарственных средств лабораторным животным // *Лабораторные животные для научных исследований.* 2020; 2: 65–75. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2020-02-08>
17. Niwa T., Miura S., Danjo K. Universal wet-milling technique to prepare oral nanosuspension focused on discovery and preclinical animal studies – development of particle design method // *Int. J. Pharm.* 2011; 405(1–2): 218–27. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2010.12.013
18. Loos W.J., Szebeni J., ten Tije A.J., Verweij J., van Zomeren D.M., Chung K. et al. Preclinical evaluation of alternative pharmaceutical delivery vehicles for Paclitaxel // *Anticancer. Drugs.* 2002; 13(7): 767–75. DOI: 10.1097/00001813-200208000-00012
19. Turner P.V., Pekow C., Vasbinder M.A., Brabb T. Administration of substances to laboratory animals: equipment considerations, vehicle selection, and solute preparation // *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.* 2011; 50(5): 614–627.
20. Kuentz M., Nick S., Parrott N., Röthlisberger D. A strategy for preclinical formulation development using GastroPlus as pharmacokinetic simulation tool and a statistical screening design applied to a dog study // *Eur. J. Pharm. Sci.* 2006; 27(1): 91–99. DOI: 10.1016/j.ejps.2005.08.011
21. Sigfridsson K., Andreasson T., Fihn B.M., Kearns M., Lindblom S. Supersaturated formulations of poorly soluble weak acid drugs evaluated in rodents: a case study // *Int. J. Pharm.* 2021; 606: 120883. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120883
22. Ilie A.R., Griffin B.T., Vertzoni M. et al. Exploring precipitation inhibitors to improve in vivo absorption of cinnarizine from supersaturated lipid-based drug delivery systems // *Eur. J. Pharm. Sci.* 2021; 159: 105691. DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105691
23. Shah A.K., Agnihotri S.A. Recent advances and novel strategies in pre-clinical formulation development: an overview // *J. Control. Release.* 2011; 156(3): 281–296. DOI: 10.1016/j.jconrel.2011.07.003
24. Shah S.M., Jain A.S., Kaushik R., Nagar-senker M.S., Nerurkar M.J. Preclinical formulations: insight, strategies, and practical considerations // *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2014; 15(5): 1307–1323. DOI: 10.1208/s12249-014-0156-1
25. Gad S.C., Cassidy C.D., Aubert N., Spain-hour B., Robbe H. Nonclinical vehicle use in studies by multiple routes in multiple species // *Int. J. Toxicol.* 2006; 25(6): 499–521. DOI: 10.1080/10915810600961531.
26. Karolewicz B. A review of polymers as multifunctional excipients in drug dosage form technology // *Saudi Pharm. J.* 2016; 24(5): 525–536. DOI: 10.1016/j.jsps.2015.02.025
27. Janczura M., Sip S., Cielecka-Piontek J. The Development of Innovative Dosage Forms of the Fixed-Dose Combination of Active

- Pharmaceutical Ingredients // Pharmaceutics*. 2022; 14(4): 834. Published 2022 Apr 11. DOI: 10.3390/pharmaceutics14040834
28. Nagapudi K., Jona J. Amorphous active pharmaceutical ingredients in preclinical studies: Preparation, characterization, and formulation // *Current Bioactive Compounds*. 2008; 4(4): 213–24. DOI: 10.2174/157340708786847852
 29. Aungst B.J. Optimizing Oral Bioavailability in Drug Discovery: An Overview of Design and Testing Strategies and Formulation Options // *J. Pharm. Sci.* 2017; 106(4): 921–929. DOI: 10.1016/j.xphs.2016.12.002
 30. Mutalik S., Anju P., Manoj K., Usha A.N. Enhancement of dissolution rate and bioavailability of aceclofenac: a chitosan-based solvent change approach // *Int. J. Pharm.* 2008; 350(1–2): 279–290. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2007.09.006
 31. Li P., Zhao L. Developing early formulations: practice and perspective // *Int. J. Pharm.* 2007; 341(1–2): 1–19. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2007.05.049.
 32. Гущина С.В., Ильинова Ю.Г., Кищенко Н.А. Исследование содержания профессиональной деятельности провизора в сфере доклинических исследований // *Фармация*, 2022; 71(1): 45–52.
 33. Гущина С.В., Ивкин Д.Ю., Попов В.С. Профессиональная подготовка специалистов в области доклинических исследований. Консультант GLP-PLANET. Мнение фармацевтической отрасли: Монография / Под редакцией В.Г. Макарова и В.Н. Шестакова. – Москва: Издательский дом «Русский врач», 2021. – С. 142–152. DOI: 10.29296/978-5-7724-0177-4-s6.
 34. Neervannan S. Preclinical formulations for discovery and toxicology: physicochemical challenges // *Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2006; 2(5): 715–731. DOI: 10.1517/17425255.2.5.715.
 35. Lee Y.C., Zocharski P.D., Samas B. An intravenous formulation decision tree for discovery compound formulation development // *Int. J. Pharm.* 2003; 253(1–2): 111–119. DOI: 10.1016/s0378-5173(02)00704-4.
 36. Mannhold R., Buschmann H., Holenz J. *Early Drug Development: Bringing a Preclinical Candidate to the Clinic*. John Wiley & Sons. 2018.
 37. Fahr A., Liu X. Drug delivery strategies for poorly water-soluble drugs // *Expert. Opin. Drug Deliv.* 2007; 4(4): 403–416. DOI: 10.1517/17425247.4.4.403
 38. McDermott J., Scholes P., Lin W., Connor A. Approaches to rapid in vivo optimization of hydrophilic matrix tablets // *Hydrophilic Matrix Tablets for Oral Controlled Release*. 2014; 205–32. DOI: 10.1007/978-1-4939-1519-4_9
 39. Li P., Zhao L. Developing early formulations: practice and perspective // *Int. J. Pharm.* 2007; 341(1–2): 1–19. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2007.05.049.
 40. Maas J., Kamm W., Hauck G. An integrated early formulation strategy – from hit evaluation to preclinical candidate profiling // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2007; 66(1): 1–10. DOI: 10.1016/j.ejpb.2006.09.011.
 41. Ayad M.H. Rational formulation strategy from drug discovery profiling to human proof of concept // *Drug Deliv.* 2015; 22(6): 877–884. DOI: 10.3109/10717544.2014.898714.
 42. Palucki M., Higgins J.D., Kwong E. et al. Strategies at the interface of drug discovery and development: early optimization of the solid state phase and preclinical toxicology formulation for potential drug candidates // *J. Med. Chem.* 2010; 53(16): 5897–5905. DOI: 10.1021/jm1002638
 43. Lohani S., Cooper H., Jin X. et al. Physicochemical properties, form, and formulation selection strategy for a biopharmaceutical classification system class II preclinical drug candidate // *J. Pharm. Sci.* 2014; 103(10): 3007–3021. DOI: 10.1002/jps.24088.
 44. Saxena V., Panicucci R., Joshi Y., Garad S. Developability assessment in pharmaceutical industry: An integrated group approach for selecting developable candidates // *J. Pharm. Sci.* 2009; 98(6): 1962–1979. DOI: 10.1002/jps.21592.

45. Alanine A., Nettekoven M., Roberts E., Thomas A.W. Lead generation – enhancing the success of drug discovery by investing in the hit to lead process // *Comb. Chem. High Throughput. Screen.* 2003; 6(1): 51–66. DOI: 10.2174/1386207033329823
46. Higgins J., Cartwright M.E., Templeton A.C. Progressing preclinical drug candidates: strategies on preclinical safety studies and the quest for adequate exposure // *Drug Discov. Today.* 2012; 17(15–16): 828–836. DOI: 10.1016/j.drudis.2012.03.016.
47. Shanley A. Using six sigma and QBD to improve preclinical R&D [Internet] // *MJH Life Sciences* [cited 2023 Jun 14]. <https://www.pharmtech.com/view/bringing-six-sigma-to-preclinical-pharma-r-d2>.
48. Trenfield S.J., Awad A., Goyanes A., Gaisford S., Basit A.W. 3D Printing Pharmaceuticals: Drug Development to Frontline Care // *Trends Pharmacol. Sci.* 2018; 39(5): 440–451. DOI: 10.1016/j.tips.2018.02.006.
49. Gao Y., Gesenberg C., Zheng W. Oral formulations for preclinical studies // *Developing Solid Oral Dosage Forms.* 2017; 455–95. DOI: 10.1016/b978-0-12-802447-8.00017-0
50. Seoane-Viaño I., Otero-Espinar F.J., Goyanes Á. 3D printing of Pharmaceutical Products // *Additive Manufacturing.* 2021; 569–97. DOI: 10.1016/b978-0-12-818411-0.00022-7
51. Seoane-Viaño I., Trenfield S.J., Basit A.W., Goyanes A. Translating 3D printed pharmaceuticals: From hype to real-world clinical applications // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2021; 174: 553–575. DOI: 10.1016/j.addr.2021.05.003
52. Jameel F., Hershenson S. (ed.). *Formulation and process development strategies for manufacturing biopharmaceuticals.* John Wiley & Sons. 2010.
53. Cavalla D. *Modern strategy for preclinical pharmaceutical R&D: Towards the virtual research company.* John Wiley & Sons. 1997.
54. Aungst B.J. *Optimizing Oral Bioavailability in Drug Discovery: An Overview of Design and Testing Strategies and Formulation Options* // *J. Pharm. Sci.* 2017; 106(4): 921–929. DOI: 10.1016/j.xphs.2016.12.002

REQUIREMENTS FOR SPECIALISTS INVOLVED IN PRECLINICAL FORMULATION IN RESEARCH ORGANIZATIONS

S.V. Gushchina¹, K.O. Sidorov², D.Y. Ivkin², A.S. Ivkina², N.A. Kischenko¹, Y.G. Ilinova²

¹ Joint Stock Company «Scientific and Production Association «House of Pharmacy», Leningrad region, Russia

² St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia

Despite the variety of test systems used for preclinical research, at the moment it is not possible to completely abandon testing on animal objects. As a result, researchers face a number of tasks for the preparation of the studied objects. Taking into account the significant complication of dosage form, working with them is becoming increasingly complex and knowledge-intensive. Based on this, a question arises related to staffing and qualification requirements for specialists engaged in preclinical research.

Keywords: foreign experience, preclinical research, research objects, pharmaceutical development, pharmaceutical personnel, qualification requirements