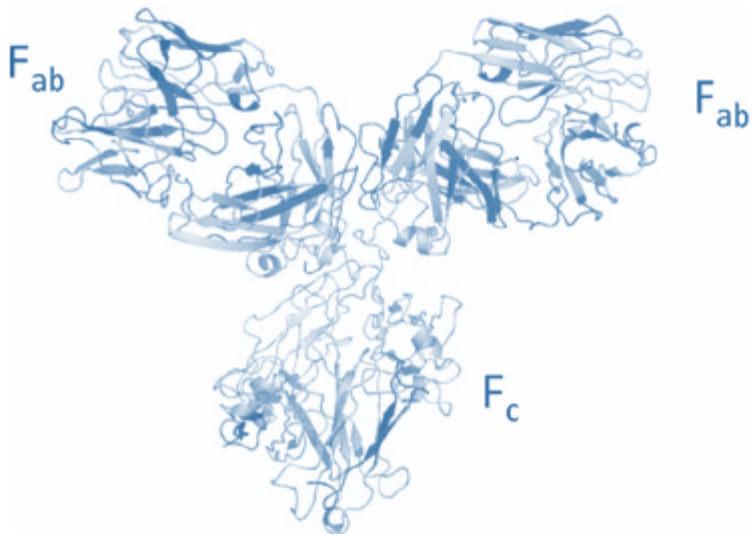


# Вопросы GLP в исследованиях биотехнологических ЛС:

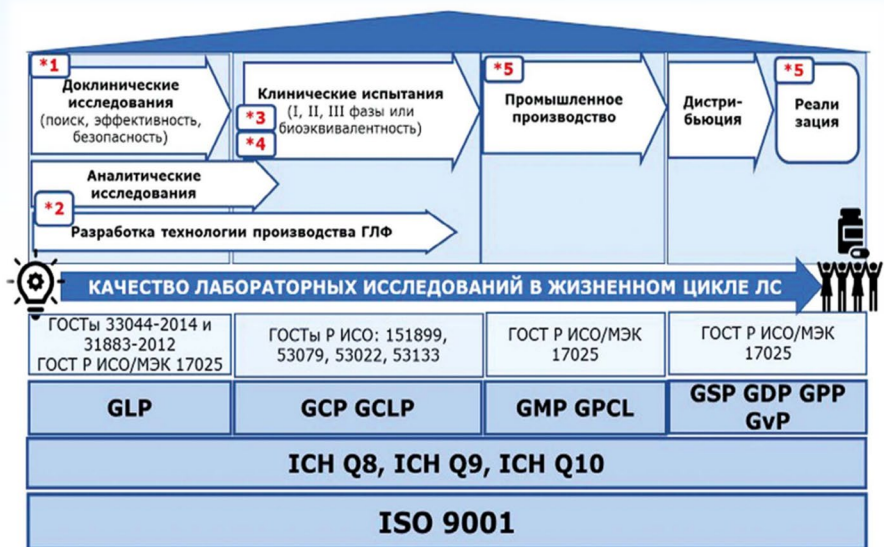
Комплексный подход к анализу на примере инновационного препарата-ингибитора ИЛ-1



**ЦФА** | центр  
фармацевтической  
аналитики

**Колганова Мария**  
старший химик-аналитик  
**Шохин Игорь, д.фарм.н.**  
Генеральный директор  
ООО «Центр Фармацевтической Аналитики»

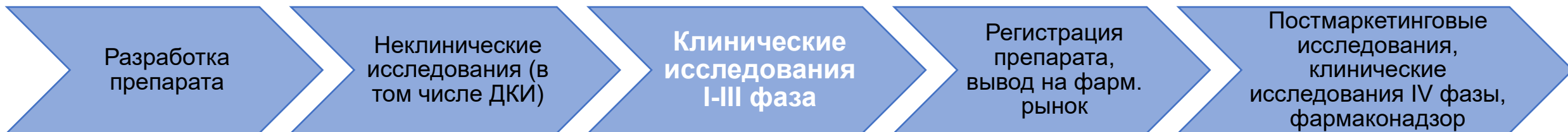
# Жизненный цикл лекарственных препаратов



Виды лабораторий жизненного цикла ЛС:  
 \*1 - Доклиническая исследовательская лаборатория  
 \*2 - Аналитическая и технологическая лаборатория  
 \*3 - Биоаналитическая лаборатория  
 \*4 - Клинико-диагностическая лаборатория  
 \*5 - Лаборатория контроля качества.

Проведение анализа образцов субъектов клинических исследований I-III фаз возможно в биоаналитических лабораториях

Селезнева А.И., Смирнов В.А., Горячкин В.В., Чадова Н.Н., Поляков С.В., Шестаков В.Н., Абрамович Р.А.  
 Интегрированная модель системы менеджмента качества лабораторных исследований лекарственных средств (обзор). РРЛС. 2021;10(3):148-165.



# Нормативная документация



ЕВРАЗИЙСКАЯ ЭКОНОМИЧЕСКАЯ КОМИССИЯ  
СОВЕТ

РЕШЕНИЕ

«03» ноября 2016 г.

№ 85

г. Астана

Об утверждении Правил проведения исследований  
биоэквивалентности лекарственных препаратов  
в рамках Евразийского экономического союза

Bioanalytical Method  
Validation  
Guidance for Industry

Immunogenicity Testing  
of Therapeutic Protein  
Products — Developing  
and Validating Assays for  
Anti-Drug Antibody  
Detection

Guidance for Industry

U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)  
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

January 2019  
Pharmaceutical Quality/CMC

РЕШЕНИЕ СОВЕТА ЕВРАЗИЙСКОЙ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ КОМИССИИ  
3 ноября 2016 г. № 89

Об утверждении Правил проведения исследований  
биологических лекарственных средств Евразийского  
экономического союза

*Вступило в силу 6 мая 2017 года*

May 2018  
Biopharmaceutics

# Цели и задачи исследования с точки зрения биоаналитической лаборатории

## Основные проблемы:

- Необходимость комплексного подхода к исследованию (ФК/ИГ)
- Логистика материалов и реактивов
- Проектный менеджмент и управление лабораторными единицами (проектные команды и их слаженная работа)
- Длительность исследования (1-1,5 года)
- Объективная и своевременная оценка изменений, которые оказывают влияние на валидированные методики

## Цели:

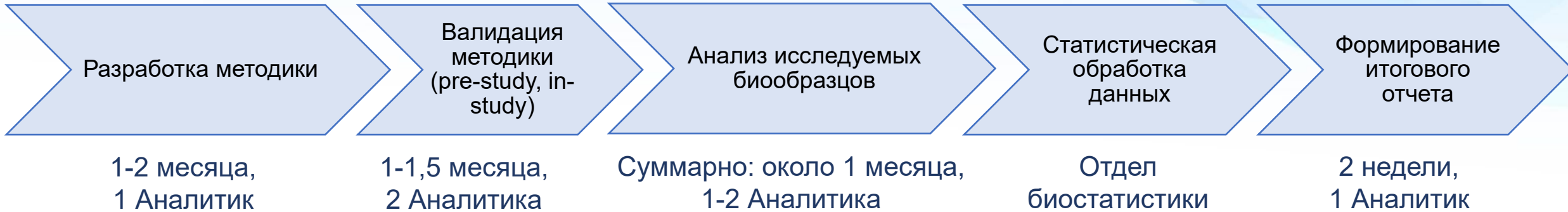
- Измерение концентрации анализируемого вещества (ФК)/ определение наличия антилекарственных антител (ИГ)/ характеристика антилекарственных антител (ИГ)
- Статистическая обработка полученных результатов

## Задачи:

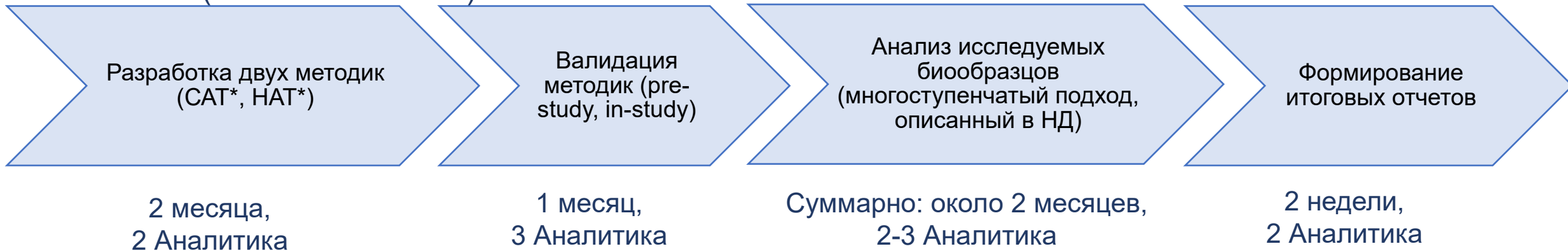
- Разработка и валидация биоаналитических методик (под конкретные цели – ФК/ИГ)
- Непосредственное проведение анализа биообразцов с использованием валидированных методик
- Статистическая обработка полученных данных (если применимо)
- Формирование отчетности

# Основные этапы исследования с точки зрения биоаналитической лаборатории

## 1. ФК-анализ:



## 2. ИГ-анализ (в т.ч. анализ НАТ\*):



\*CAT – связывающие антитела к препарату, NAT – нейтрализующие антитела к препарату

# RPН-104, инновационный лекарственный препарат-ингибитор ИЛ-1 $\beta$

**RPН-104 (МНН: гофликицепт)** – гибридный белок (фьюжн-белок), преимущественно связывающий ИЛ-1 $\beta$ .

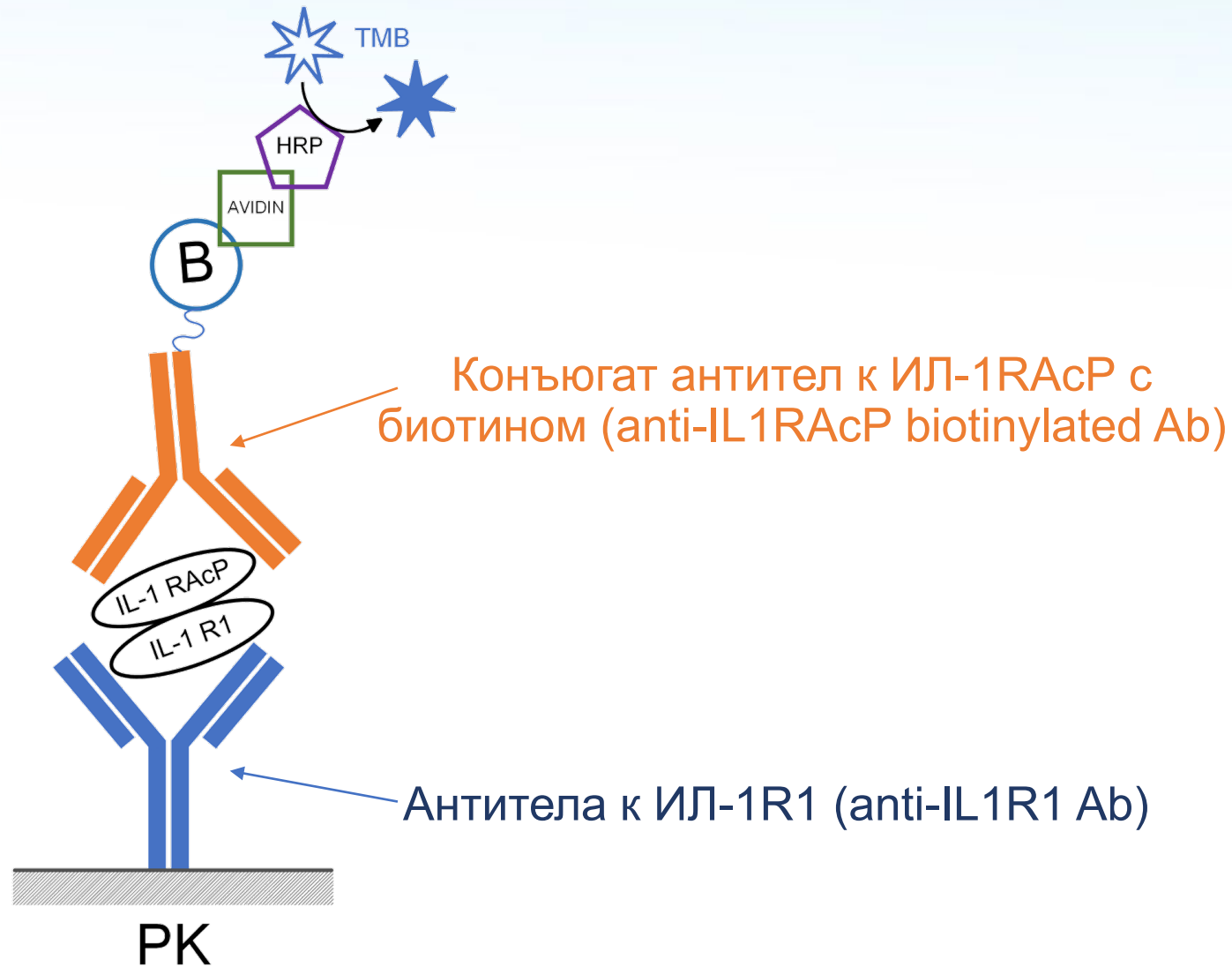
Связывание обусловлено двумя активными частями молекулы:

- внеклеточной частью человеческого рецептора ИЛ-1 первого типа (ИЛ-1R1)
- частью акцессорного белка человеческого рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1РАсР) – ко-рецептором ИЛ-1

**Потенциальные показания к применению RPН-104** – социально значимые и орфанные заболевания, характеризующиеся системным воспалением:

- **рецидивирующий перикардит**
- семейная средиземноморская лихорадка
- болезнь Стилла взрослых
- профилактика сердечной недостаточности после инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST

# Аналитическая часть КИ RPH-104/ рецидивирующий перикардит, завершено в 2022г



Валидированная методика определения концентрации RPH-104 в образцах сыворотки крови пациентов;  
Метод: «Сэндвич-ИФА» (sandwich ELISA)

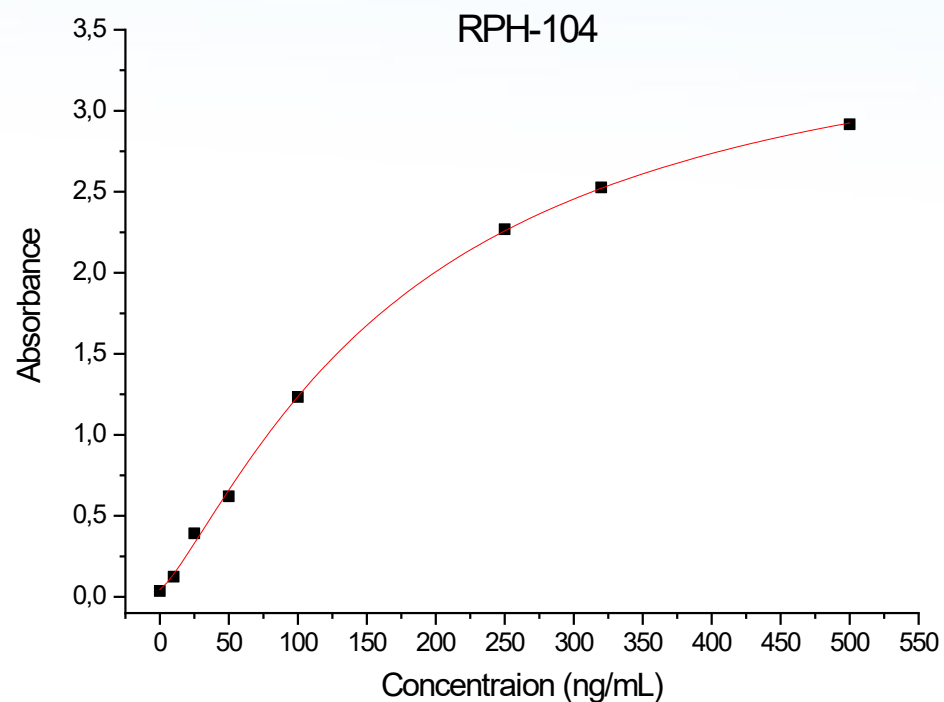
# Аналитическая часть КИ RPH-104/ рецидивизирующий перикардит, завершено в 2022г



Типичные результаты,  
получаемые на  
аналитическом этапе для  
исследуемых образцов, при  
определении концентрации  
RPH-104 в сыворотке крови  
пациентов



# Аналитическая часть КИ RPH-104/ рецидивирующий перикардит, завершено в 2022г

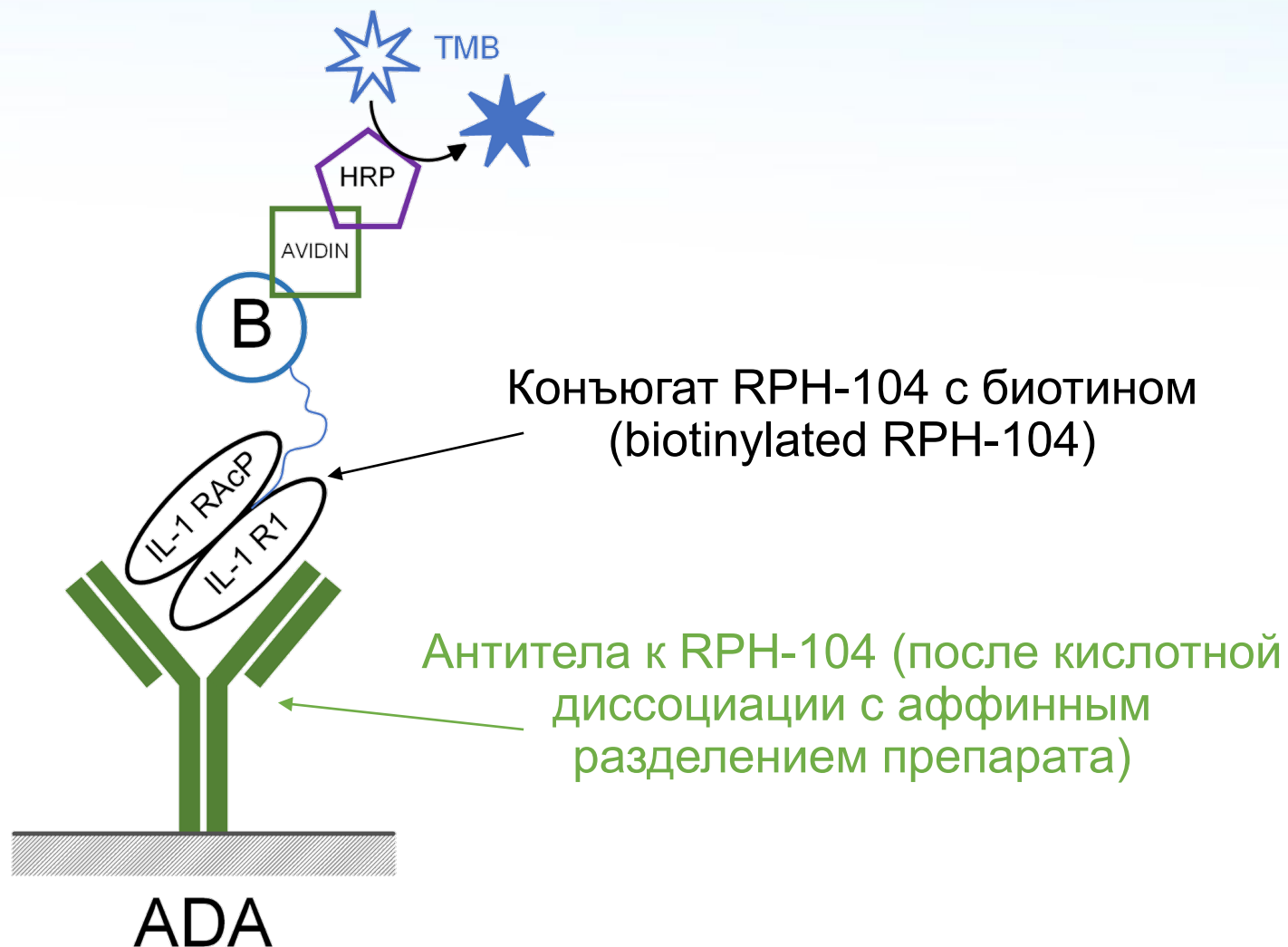


Пример калибровочной кривой для  
количественного определения RPH-104

Всего в ходе количественного  
определения RPH-104 было  
проанализировано 370  
биообразцов от 22 пациентов  
с рецидивирующим  
перикардитом

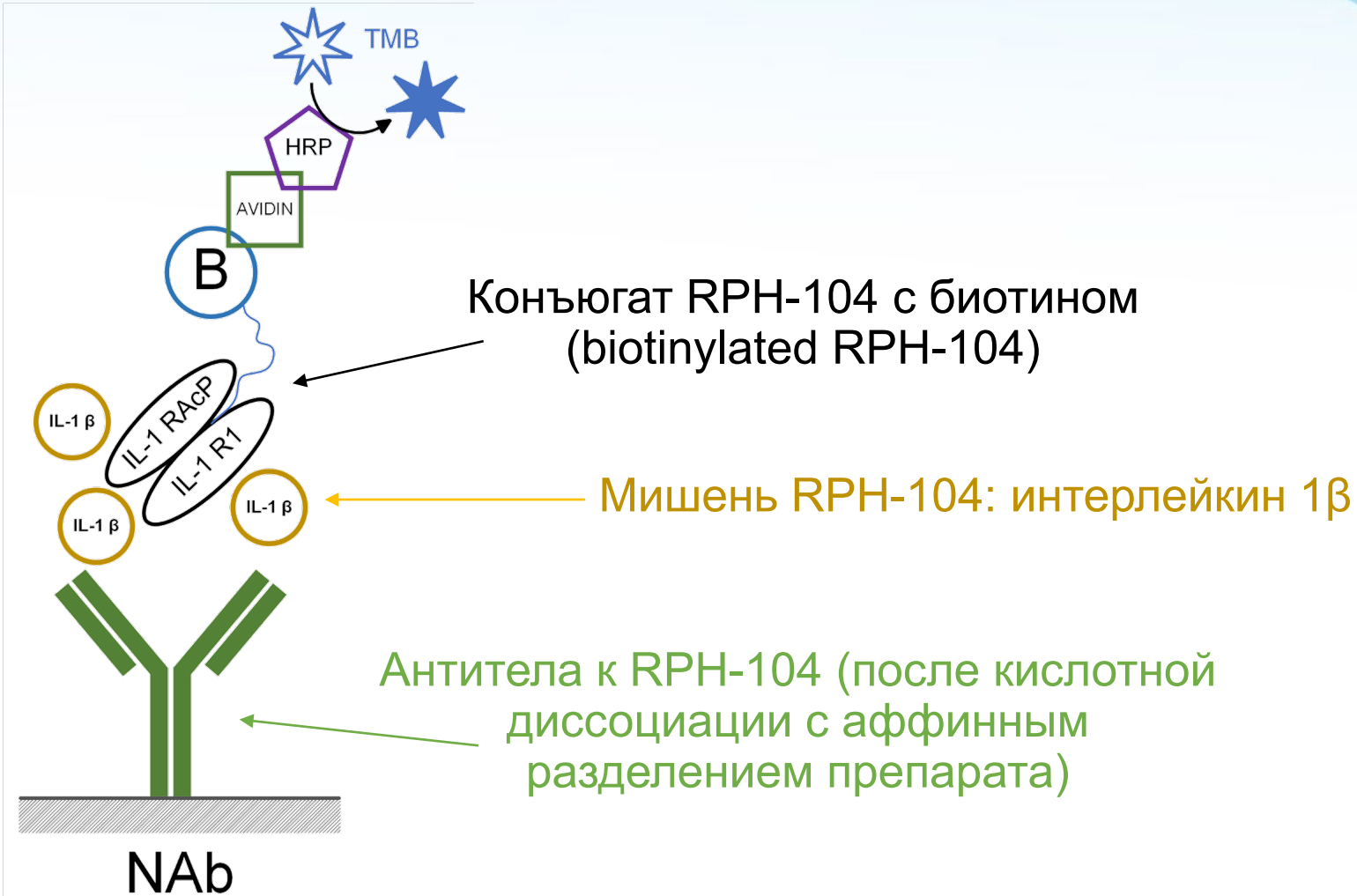
Исследование выполнялось с  
ноября 2020г по март 2022г

# Аналитическая часть КИ RPH-104/ рецидивизирующий перикардит, завершено в 2022г



Валидированная  
методика  
определения антител  
к RPH-104 в  
образцах сыворотки  
крови пациентов;  
Метод: «мостиковый  
ИФА» (Bridging  
ELISA)

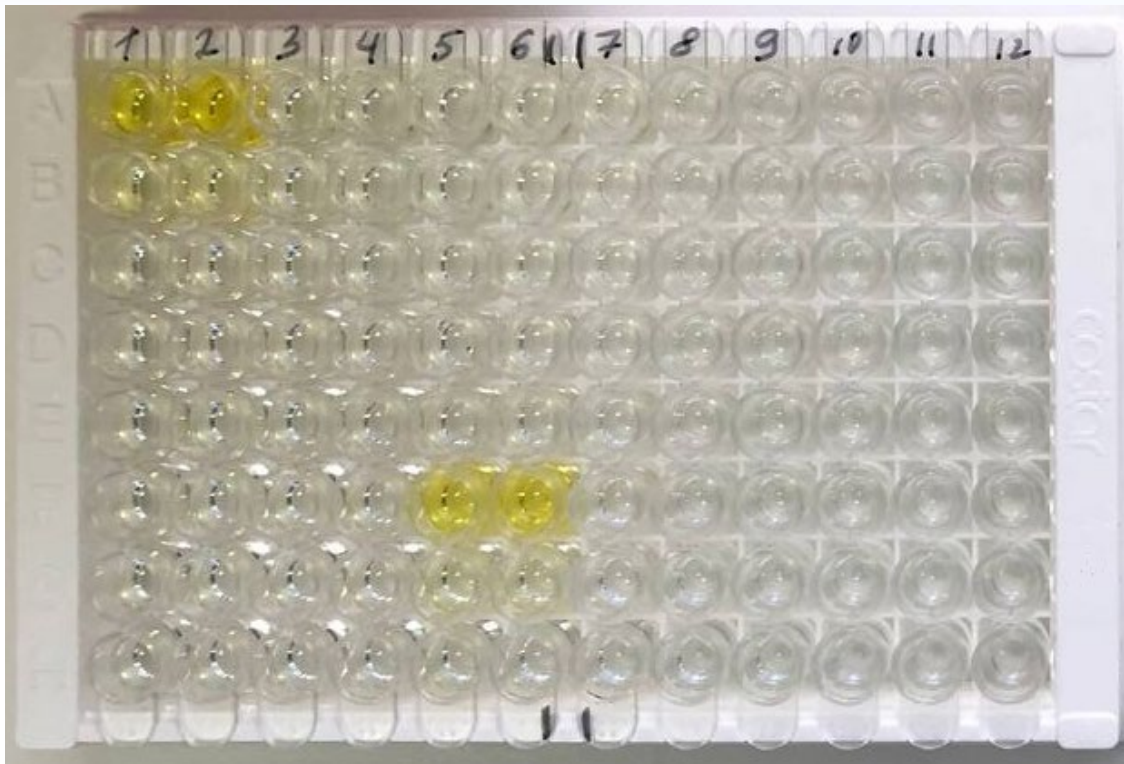
# Аналитическая часть КИ RPH-104/ рецидивизирующий перикардит, завершено в 2022г



Валидированная методика определения нейтрализующей активности антител к RPH-104 в образцах сыворотки крови пациентов;

Метод: «конкурентный мостиковый ИФА»  
(competitive bridging ELISA)

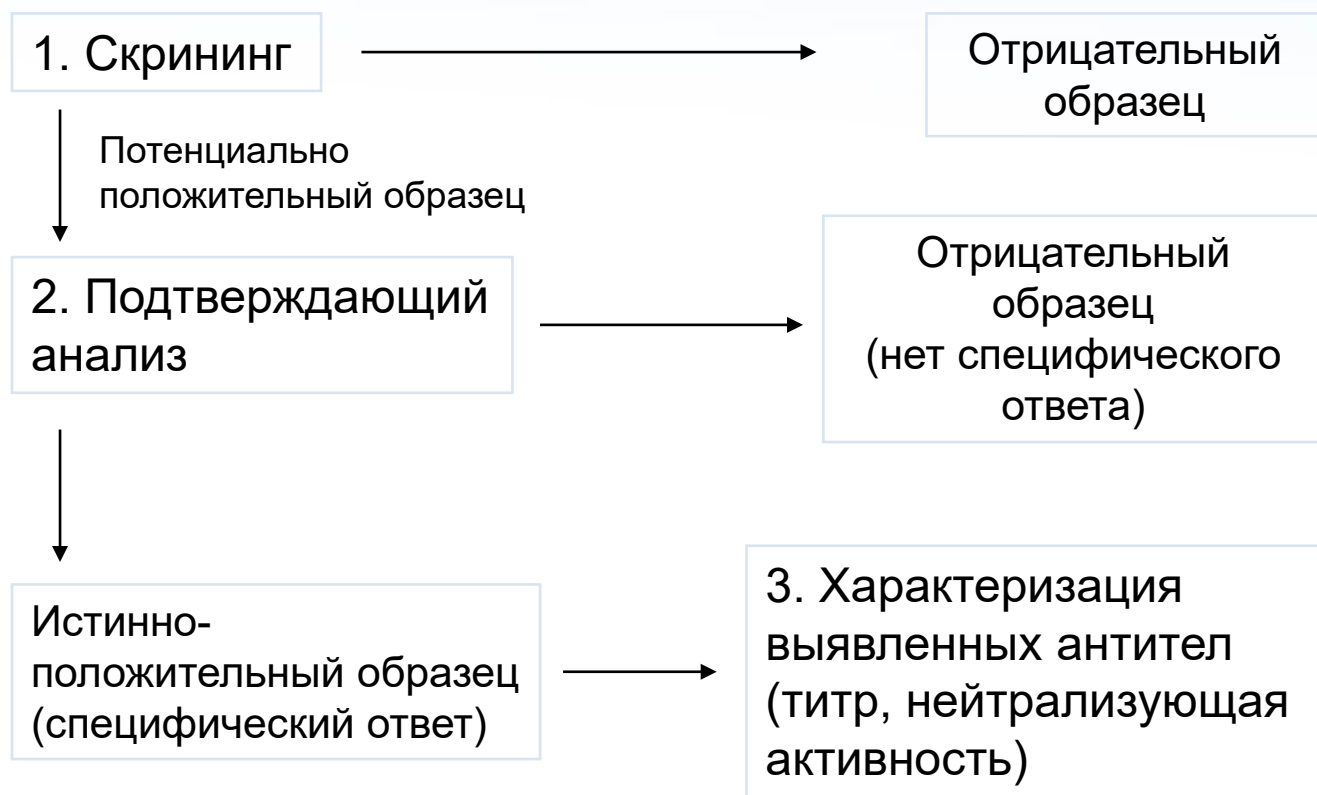
# Аналитическая часть КИ RPH-104/ рецидивлирующий перикардит, завершено в 2022г



Типичные результаты,  
получаемые на аналитическом  
этапе для исследуемых  
образцов, при определении  
антител к RPH-104 в сыворотке  
крови пациентов  
(подтверждающий анализ)

# Аналитическая часть КИ RPH-104/ рецидивирующий перикардит, завершено в 2022г

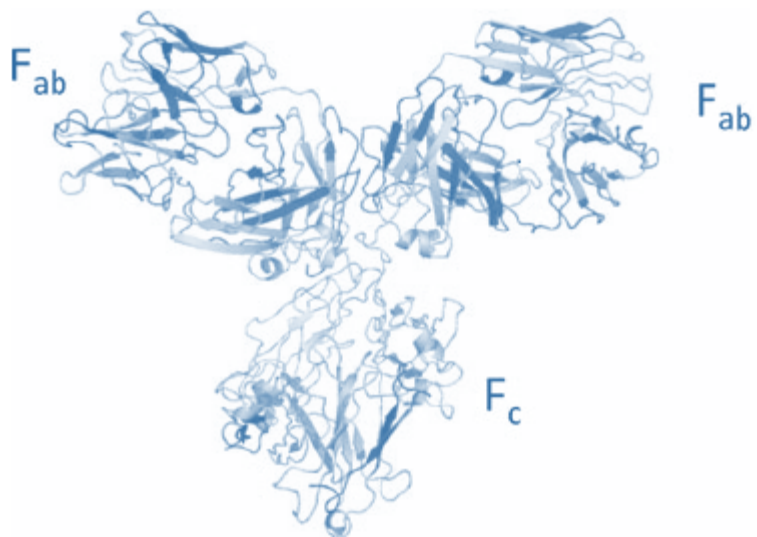
## Многоступенчатый подход к анализу иммуногенности:



Всего в ходе определения антител к RPH-104 был проанализирован 201 биообразец от 22 пациентов с рецидивирующим перикардитом.

Антитела к RPH-104 были выявлены в 6 образцах от 3 пациентов (~2,99%)

Нейтрализующая активность антител была выявлена в 1 образце из 6



**Спасибо за  
внимание!**

**ЦФА** | центр  
фармацевтической  
аналитики