

Биоаналитические исследования биопрепаратов: вчера, сегодня, завтра

Докладчик: д.фарм.н. Шохин Игорь Евгеньевич

ООО «Центр Фармацевтической Аналитики»



Нормативные документы

- Правила проведения исследований биологических лекарственных средств на территории Евразийского экономического союза, утвержденные решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03 ноября 2016 г. № 89;
- Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утвержденные решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03 ноября 2016 г. № 85.
- Guidance for Industry: Bioanalytical method validation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). U.S. Government Printing Office: Washington, DC, 2018
- ICH M10 on bioanalytical method validation (2023)

Управление проектом – отличие от БЭ малых молекул

- Более долгий, сложный и дорогостоящий проект
- Зависимость от критических реактивов и/или ИФА-наборов
- Большой вклад реактивов/наборов в общую стоимость проекта (от 30 до 50 %)
- Стоимость закупки ИФА-наборов на проект – несколько миллионов рублей (для импортных наборов)

Риск-ориентированный подход

- Определиться с критическими реактивами и правильно прописать АЧ протокола
(...использовать ИФА наборы Glucagon Like Peptide 1 (GLP-1), производства Cloud-Clone Corp., кат. номер SEA804Hu или аналогичные)
- Определиться с селективностью набора относительно эндогенного фона – подходит ли набор (тенектеплаза → эндогенный tPA, дулаглутид → эндогенный GLP-1, инсулин глулизин → инсулин человека и так далее)

Риск-ориентированный подход

- Определиться с производителем и поставщиком набора, учитывая надежность, сроки (от 2-3 дней до 4-6 месяцев) и стоимость
- Правильно рассчитать количество наборов (апробация, валидация, аналитика, ISR, брак)
- Сформировать список **одобренных поставщиков**, в том числе из РФ и дружественных стран (Индия, Китай)
- Сформировать **чёрный список** производителей и поставщиков наборов, не работать с ними в дальнейшем
- *Некоторые* одобренные в ЦФА производители наборов: Вектор Бест, Cloud Clone Corp.
- При работе с новым видом набора рекомендуется начать с заказа пробной партии (учитывая сроки поставки)





Этапы аналитической работы

- апробация наборов (*работают ли в принципе?*);
- валидация согласно пункту 89 Приложения 6 (*достоверны ли результаты?*);
- пилотный анализ образцов (*подбор разведения*);
- полный анализ образцов (*какие концентрации аналита?*);
- дополнительные валидационные работы (*продление LTS, доказательство линейности разведения, смена матрицы...*)

Каждый этап предварительно сопровождается подготовкой разметки планшетов

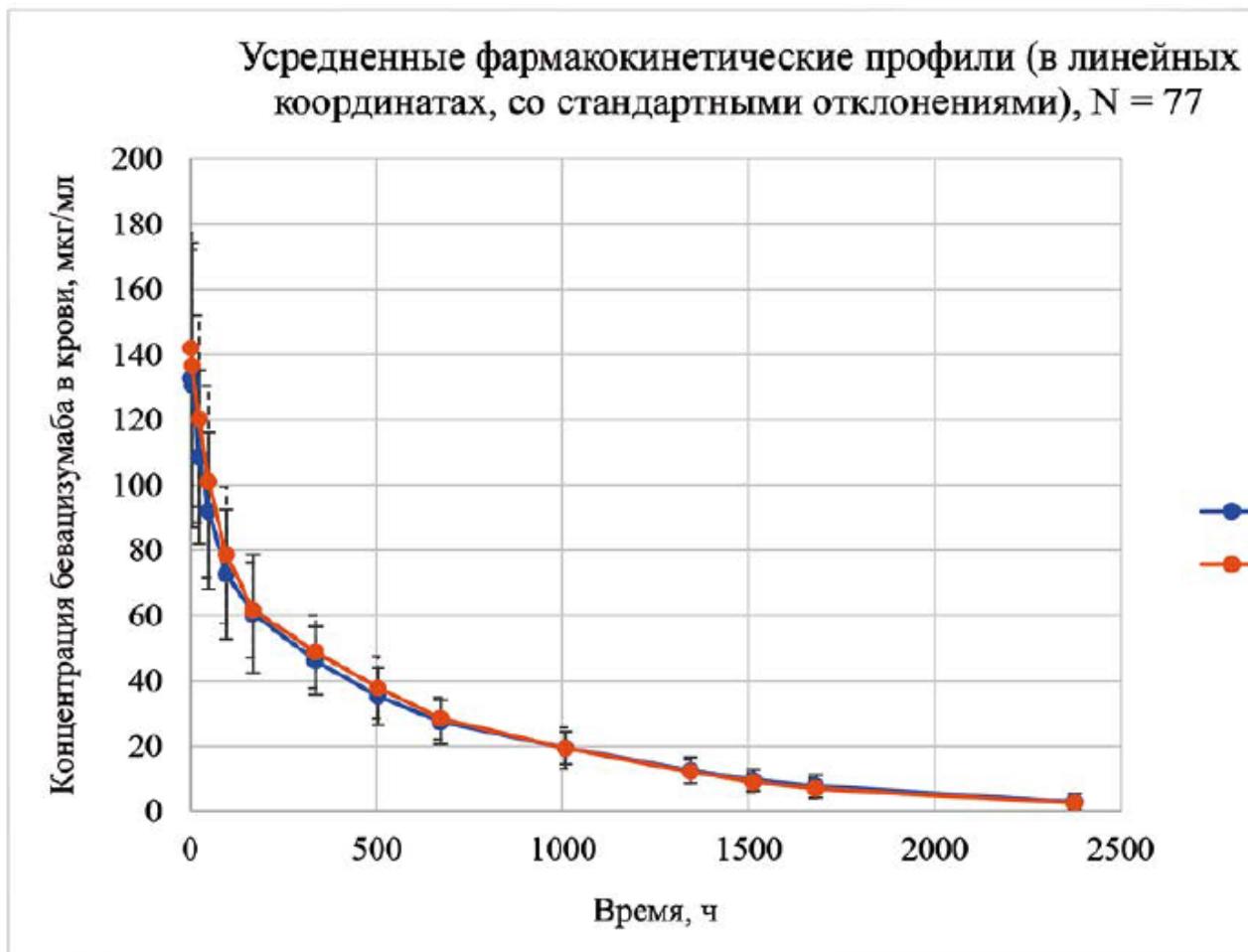
Фармакокинетика: валидация готовых ИФА-наборов

- Пункт 89, Приложение 6. Коммерческие наборы необходимо **повторно валидировать**, чтобы обеспечить **правильность и прецизионность** при анализе образцов уровня **НПКО** и **образцов для КК в аналитическом диапазоне**, который будет использоваться для анализа испытуемых образцов. Применяются принципы валидации, указанные в настоящем подразделе Требований.
- Пункт 91, Приложение 6. **Рекомендуется** анализировать испытуемые образцы по меньшей мере в 2 повторностях.

Фармакокинетика: проблемы

- Наборы могут быть непригодными. Это следует установить до, а не во время или после начала аналитики образцов.
- Подбор дополнительного разведения проб (узкий аналитический диапазон ИФА-методик -> разное разведение для разных точек внутри профиля ФК)
- Для оригинальных белков: разработка наборов in house
- Высокий вклад рук аналитика в качество работы (перенос, контаминация, ошибки дозирования)

Результат: хороший профиль



Спасибо за внимание!