

# Аналитические особенности фармакокинетических исследований агонистов GLP-1

Комаров Тимофей Николаевич,  
кандидат фармацевтических наук  
директор исследовательского центра ООО «ЦФА»



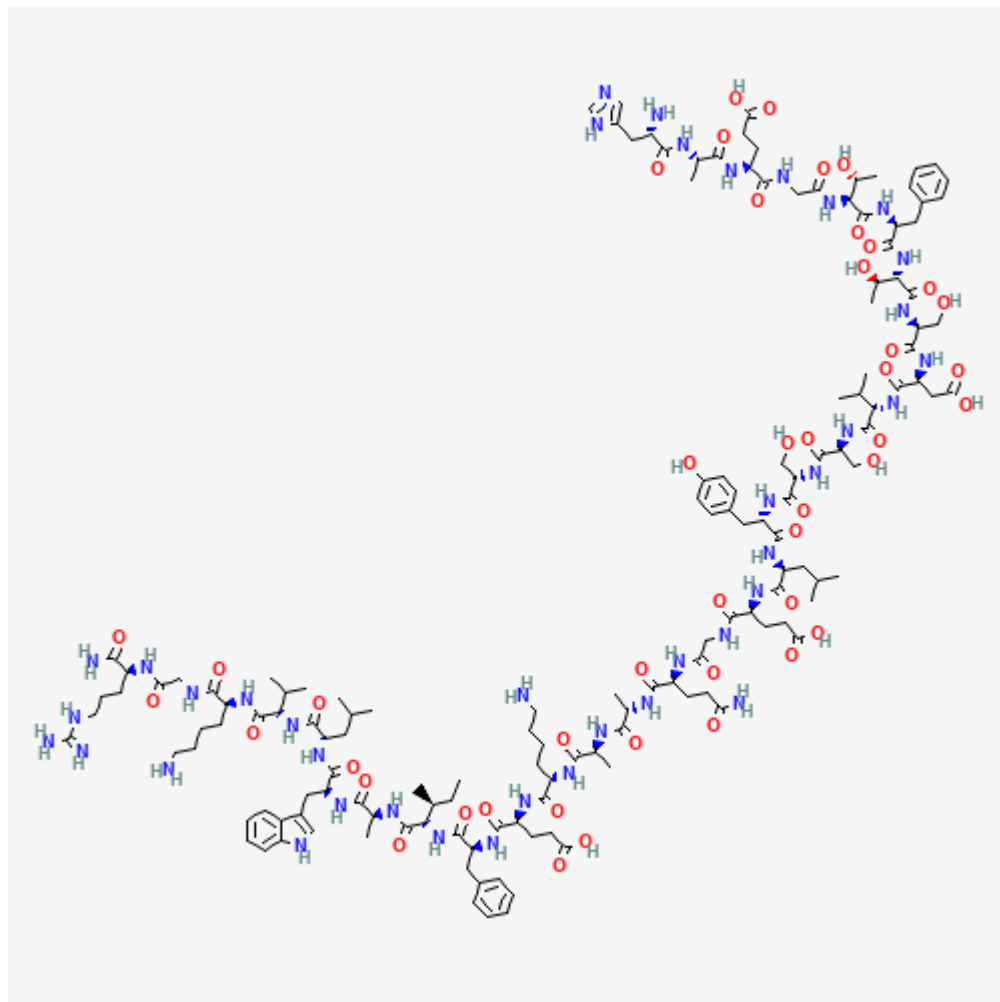
® научно-производственный журнал

**RRLS**

разработка и регистрация  
лекарственных средств

# Глюкагоноподобный пептид 1 типа (GLP-1)

- Пептидный гормон
- Вырабатывается в L-клетках тонкого кишечника в ответ на приём пищи
- Повышает секрецию инсулина
- Подавляет жажду, снижает аппетит, повышает чувство насыщения

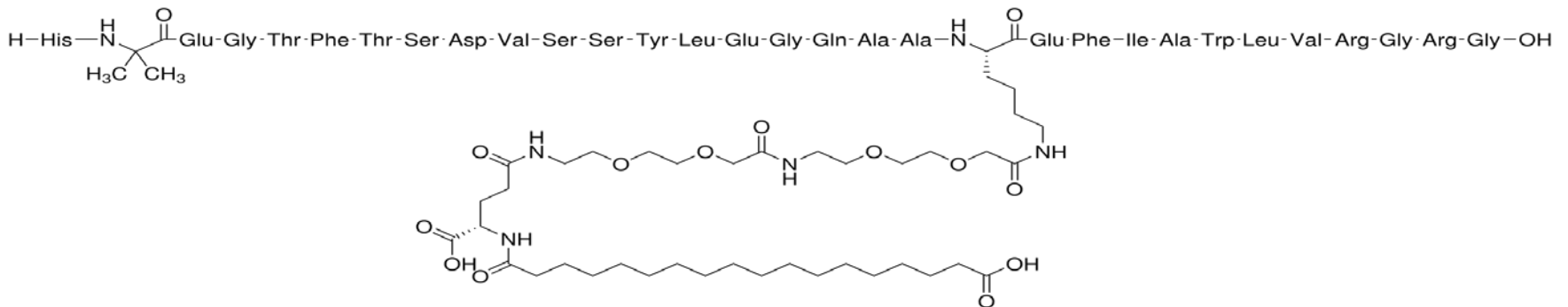
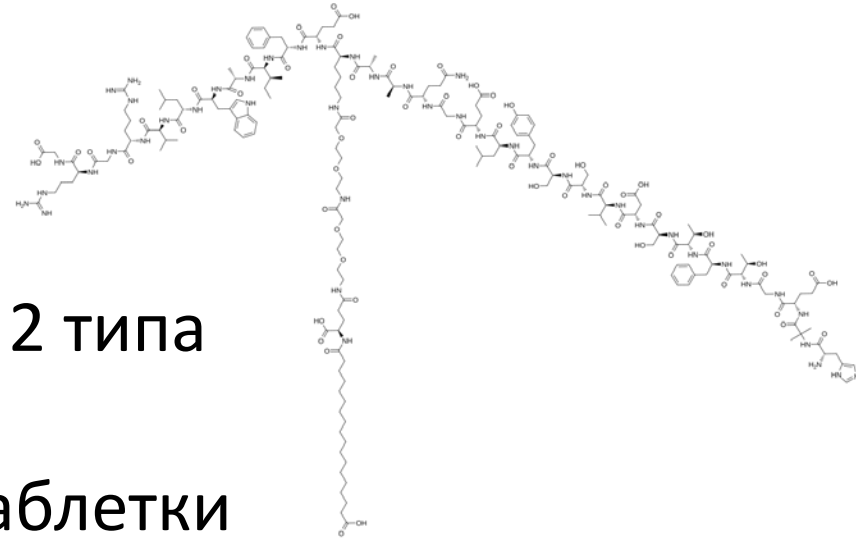


# Агонисты глюкагоноподобного пептида 1 типа (GLP-1)

- Семаглутид, лираглутид, дулаглутид, албиглутид, эксенатид
- Тирзепатид, ретатрутид

## Семаглутид:

- Лечение сахарного диабета 2 типа
- Лечение ожирения
- ЛФ: р-р для п/к введения, таблетки



# Нормативные документы

- Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утвержденные решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03 ноября 2016 г. № 85 – **фармакокинетика/биоэквивалентность**
- Правила проведения исследований биологических лекарственных средств на территории Евразийского экономического союза, утвержденные решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03 ноября 2016 г. № 89 - **иммуногенность**
- ICH M10 on bioanalytical method validation (2023) – *новый международный документ*

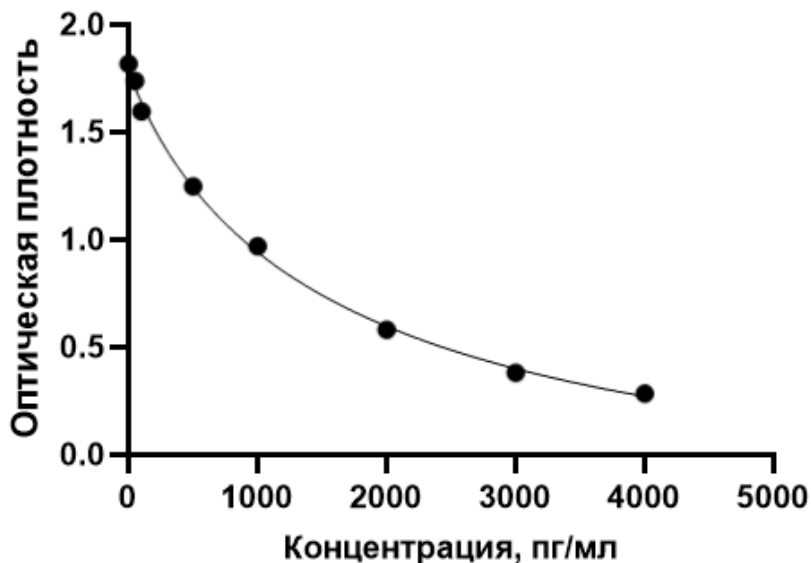
## Как изучить фармакокинетику?

- ВЭЖХ-МС/МС с применением особой пробоподготовки, колонок, детектирования
- Селективный иммуноферментный анализ (ИФА-наборы Cloud Clone, KRISHGEN)
- Неселективный иммуноферментный анализ (по сумме ГПП-1 + аналоги ГПП-1 с поправкой на эндогенный фон (ИФА-наборы Cloud Clone и другие))
- Период полувыведения ГПП-1 короткий (2 мин), в отличие от препаратов (несколько суток)

# Тест-система для проведения ИФА

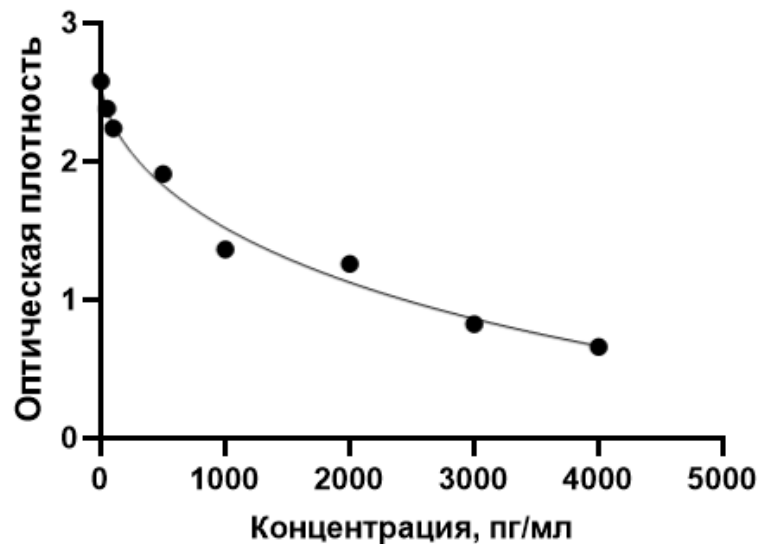


Калибровочная кривая №2



Тип зависимости – сигмоидальная, 4PL, с  
весовым фактором 1/Y

Калибровочная кривая №3



Тип зависимости – сигмоидальная, 5PL, с  
весовым фактором 1/Y

Применение метода ИФА для изучения ФК агонистов ГПП-1 ограничено в связи с отсутствием у готовых наборов межсерийной однородности

# Определение семаглутида в плазме крови методом ВЭЖХ-МС/МС

- Вынужденный шаг из-за недостатков ИФА для конкретной группы веществ

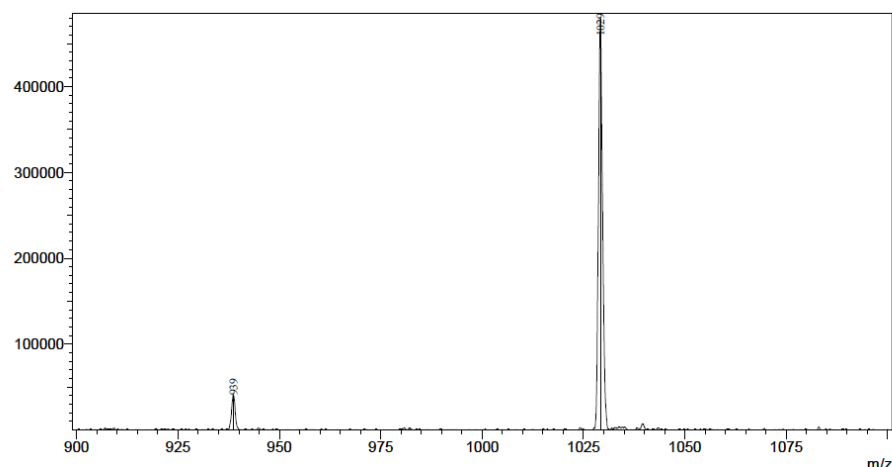
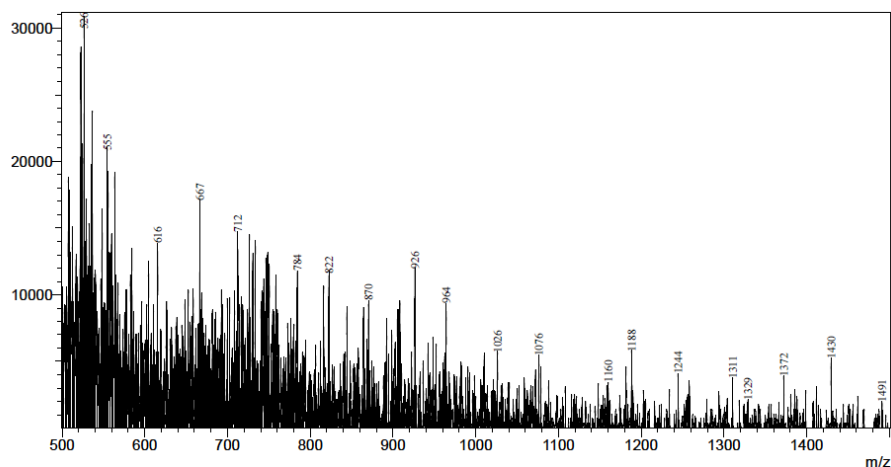
## Сложности:

- Пептидный препарат
- Стабильность
- Сорбция на стекле
- Мультизарядный ион



# Определение семаглутида в плазме крови методом ВЭЖХ-МС/МС

Масс-спектрометрия:

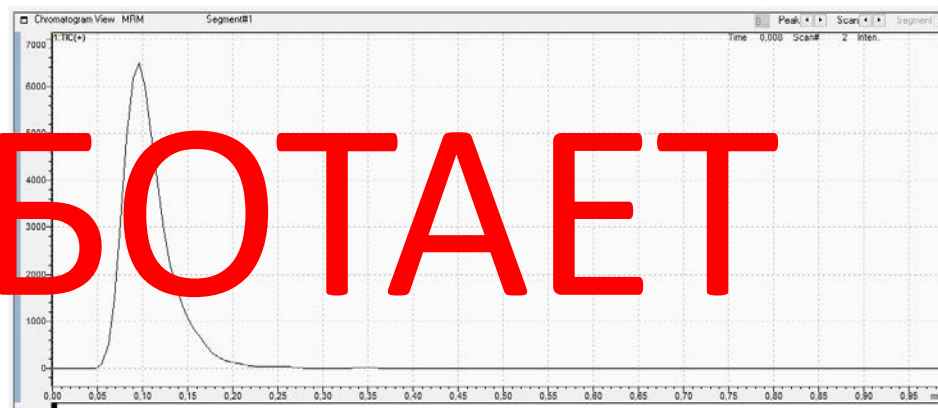
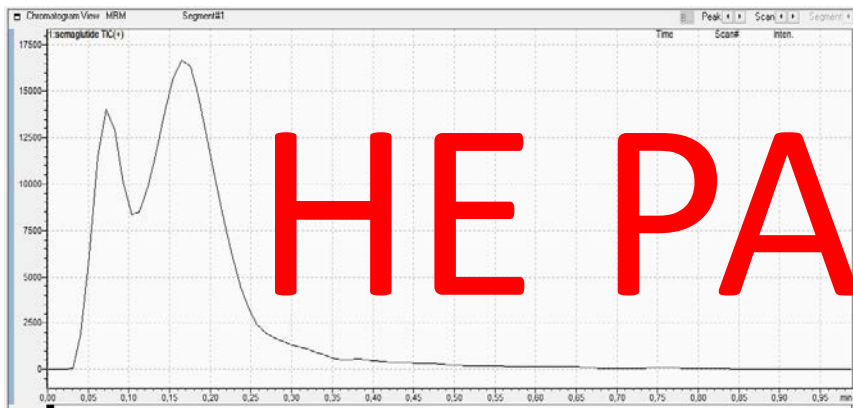


	площадь	
	семаглутид	лираглутид
До оптимизации	2572	29119
После оптимизации	39057	47136

# Определение семаглутида в плазме крови методом ВЭЖХ-МС/МС

Сорбция на стекле:

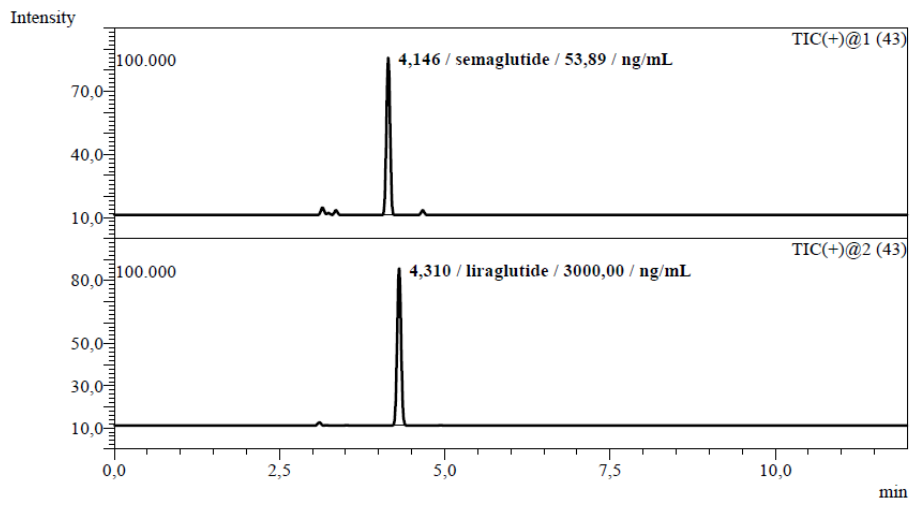
- Прибавление аммония формиата (публикации):



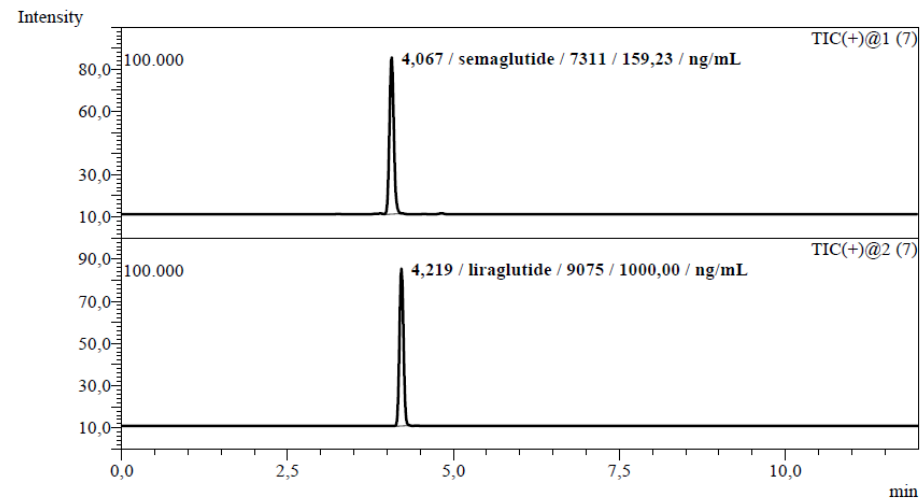
**НЕ РАБОТАЕТ**

Снижение чувствительности, потеря селективности

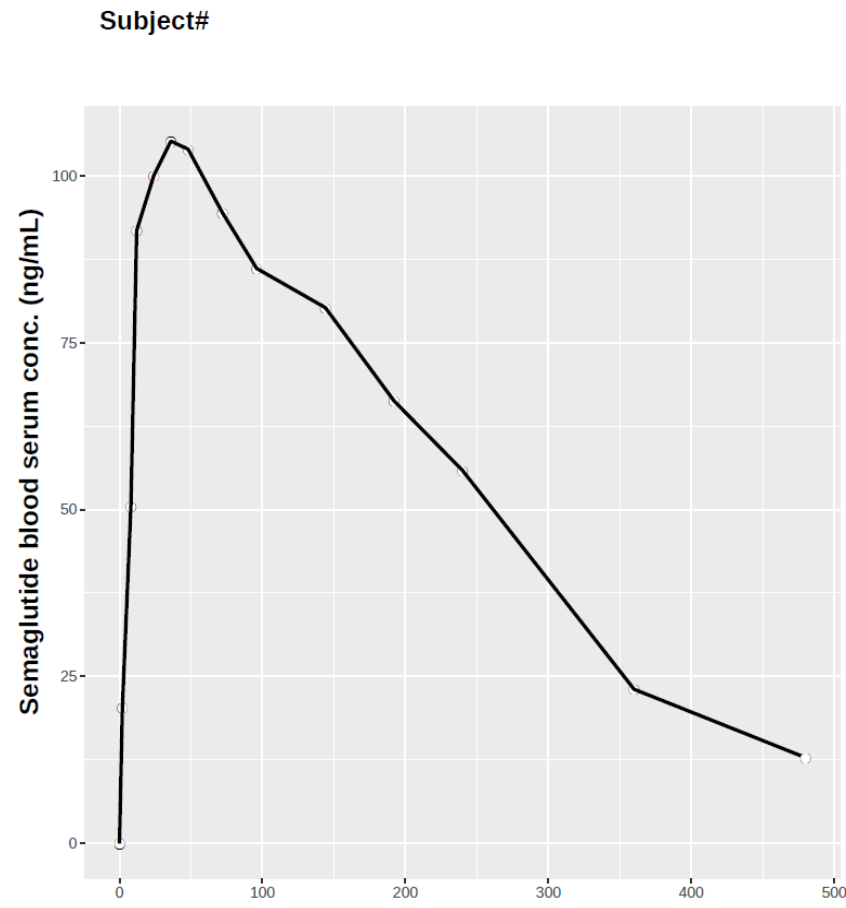
# Пример хроматограммы модельного образца на уровне Н:



# Пример хроматограммы образца сыворотки крови добровольца:



# Фармакокинетические профили семаглутида



**Выражаю благодарность команде ООО «ЦФА»,**



**Спасибо за внимание!**