



Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Wydział Farmaceutyczny



# NAUKI BIOFARMACEUTYCZNE W POLSCE

Sesja naukowa poświęcona pamięci  
Dr. n. med. Adama Marca



PROGRAM SESJI  
STRESZCZENIA

Warszawa, 3 listopada 2010

# NAUKI BIOFARMACEUTYCZNE W POLSCE

*Sesja naukowa poświęcona pamięci  
Dr. n. med. Adama Marca*

*pod patronatem Dziekana Wydziału Farmaceutycznego  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
Prof. dr. hab. Marka Naruszewicza*

**PROGRAM SESJI  
STRESZCZENIA**

*Warszawa, 3 listopada 2010*

ISBN-978-83-7637-124-5

Wydrukowano w Oficynie Wydawniczej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
Zam. 387/2010 nakład 100 egz. Tel. (22) 5720 327  
e-mail: [oficynawydawnicza@wum.edu.pl](mailto:oficynawydawnicza@wum.edu.pl)  
[www.oficynawydawnicza.wum.edu.pl](http://www.oficynawydawnicza.wum.edu.pl)

## **Komitet Naukowy**

prof. dr hab. Marek Naruszewicz  
prof. dr hab. Edmund Sieradzki

## **Komitet Organizacyjny**

Przewodniczący

prof. dr hab. Edmund Sieradzki, Wydział Farmaceutyczny WUM

mgr Monika Bogiel, Instytut Biotechnologii i Antybiotyków

mgr Jolanta Duda, Instytut Biotechnologii i Antybiotyków

mgr Monika Pawłowska, Instytut Biotechnologii i Antybiotyków

mgr Adam Rudzki, Urząd Patentowy RP

dr Piotr Rudzki, Instytut Farmaceutyczny

## **ORGANIZATOR**

**Wydział Farmaceutyczny  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**

**WSPÓŁORGANIZATOR**



**INSTYTUT BIOTECHNOLOGII I ANTYBIOTYKÓW**

**PATRONAT MEDIALNY**



## Program sesji

- 11.00 Otwarcie sesji
- 11.15 ***Wspomnienie o Doktorze Adamie Marcu***  
mgr Monika Bogiel, Instytut Biotechnologii i Antybiotyków
- 11.30 ***Rozwój nauk biofarmaceutycznych w Polsce***  
prof. dr hab. Edmund Sieradzki, Wydział Farmaceutyczny WUM
- 12.00 ***Współpraca krajowego przemysłu ze Studium Farmaceutycznym CMKP w Bydgoszczy w zakresie nauk biofarmaceutycznych***  
mgr Adam Rudzki, Urząd Patentowy RP
- 12.15 Przerwa
- 12.30 ***Nowelizacja wytycznej EMA dotyczącej badań równoważności biologicznej***  
dr Waldemar Zieliński, Wydział Farmaceutyczny WUM
- 13.00 ***Aspekty statystyczne badań równoważności biologicznej w świetle nowej wytycznej EMA***  
prof. dr hab. Andrzej Leś, Instytut Farmaceutyczny
- 13.20 Przerwa
- 13.50 ***Projekt nowej wytycznej EMA dotyczącej walidacji metod bioanalitycznych***  
dr Piotr Rudzki, Instytut Farmaceutyczny
- 14.10 ***Wybrane problemy i nowe trendy w badaniach równoważności biologicznej***  
mgr Monika Pawłowska, Instytut Biotechnologii i Antybiotyków
- 14.40 Dyskusja
- 15.00 Zamknięcie sesji

## Spis treści

1. *Wspomnienie o Doktorze Adamie Marcu*..... 8  
mgr Monika Bogiel, Instytut Biotechnologii i Antybiotyków
2. *Rozwój nauk biofarmaceutycznych w Polsce*..... 12  
prof. dr hab. Edmund Sieradzki, Wydział Farmaceutyczny WUM
3. *Współpraca krajowego przemysłu ze Studium Farmaceutycznym CMKP w Bydgoszczy w zakresie nauk biofarmaceutycznych*..... 15  
mgr Adam Rudzki, Urząd Patentowy RP
4. *Nowelizacja wytycznej EMA dotyczącej badań równoważności biologicznej*..... 17  
dr Waldemar Zieliński, Wydział Farmaceutyczny WUM
5. *Aspekty statystyczne badań równoważności biologicznej w świetle nowej wytycznej EMA*..... 19  
prof. dr hab. Andrzej Leś, Instytut Farmaceutyczny
6. *Projekt nowej wytycznej EMA dotyczącej walidacji metod bioanalitycznych*..... 21  
dr Piotr Rudzki, Instytut Farmaceutyczny
7. *Wybrane problemy i nowe trendy w badaniach równoważności biologicznej*..... 23  
mgr Monika Pawłowska, Instytut Biotechnologii i Antybiotyków

# WSPOMNIENIE O DOKTORZE ADAMIE MARCU

Monika Bogiel

Dział Informacji Naukowej i Medycznej, Instytut Biotechnologii i Antybiotyków  
ul. Starościńska 5, 02-516 Warszawa, bogielm@iba.waw.pl

## **Dr n. med. Adam Marzec (1953-2010)**



Dr Adam Marzec urodził się 1 maja 1953 roku w Chełmnie na Pomorzu. Tam też ukończył liceum ogólnokształcące. Po maturze rozpoczął studia na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu im. Mikołaja Kopernika w Toruniu. Specjalizował się w zoologii, pracę magisterską z zakresu neurofizjologii wykonał w Zakładzie Fizjologii Zwierząt UMK.

W 1993 roku uzyskał na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Gdańsku stopień doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej, po obronie rozprawy doktorskiej pod tytułem: „Farmakokinetyczne zróżnicowanie beta-blokerów w badaniach doustnych preparatów propranololu, oksprenololu, metoprololu i atenololu”.

Bezpośrednio po studiach Adam Marzec podjął pracę w Studium Farmaceutycznym Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Bydgoszczy. Początkowo został zatrudniony jako asystent w Zakładzie Toksykologii, następnie - starszy asystent w Zakładzie Analityki Farmaceutycznej, potem starszy asystent, starszy wykładowca oraz

adiunkt w Zakładzie Biofarmacji i wreszcie – jako adiunkt w Zakładzie Farmacji Aptecznej SF CMKP.

W Bydgoszczy, wchodząc w skład zespołu Profesora dr hab. farm. Lesława M. Wichlińskiego, zainteresował się zagadnieniami związanymi z dostępnością biologiczną substancji leczniczych i farmakokinetyką. Prowadził prace badawcze w tych dziedzinach, a także nauczał ich na kursach szkolenia podyplomowego dla farmaceutów prowadzonych przez Studium. Brał udział w kształceniu podyplomowym farmaceutów także po zakończeniu działalności bydgoskiego Studium, prowadząc zajęcia w ramach szkolenia ustawicznego i specjalistycznego. Był ponadto cenionym wykładowcą na seminariach i szkoleniach organizowanych przez towarzystwa naukowe i przemysł.

W latach 90-tych pracował dla Ośrodka Informacji Naukowej „Polfa” w Warszawie, wspierając swoją wiedzą polski przemysł farmaceutyczny.

W 2003 roku związał się zawodowo z Instytutem Biotechnologii i Antybiotyków, gdzie dzięki Jego doświadczeniu i umiejętnościom nastąpił szybki rozwój tematyki badawczej związanej z farmakokinetyką i dostępnością biologiczną leków. Dr Adam Marzec był adiunktem i członkiem Rady Naukowej Instytutu.

Ponadto, od 2005 jako starszy wykładowca Zakładu Farmacji Stosowanej prowadził wykłady, seminaria i ćwiczenia z farmakokinetyki i biofarmacji dla studentów Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Opiekował się również realizowanymi w Zakładzie pracami dyplomowymi. Był doskonałym, pełnym pasji pedagogiem. Dzielił się swym czasem i wiedzą cierpliwie i z wielkim zaangażowaniem, traktując swoich uczniów w partnerski sposób.

Na dorobek naukowy dr. n. med. Adama Marca składa się autorstwo lub współautorstwo ponad trzydziestu publikacji, w tym - rozdziałów w podręcznikach i wydawnictwach CMKP, Akademii Medycznych we Wrocławiu i w Warszawie [1-4] oraz 80 referatów lub doniesień na konferencjach i zjazdach naukowych.

Szczególną pozycję zajmuje redakcja merytoryczna oraz autorstwo czterech, i współautorstwo dwóch rozdziałów podręcznika: *„Badania dostępności i równoważności biologicznej. Organizacja, metodyka, jakość,*

*dokumentacja*” [5], najpełniejszego do tej pory zbioru zagadnień dotyczących problematyki badań dostępności i równoważności biologicznej w Polsce.

Dr Adam Marzec był członkiem Zespołu Redakcyjnego czasopisma „Terapia i Leki”, a także wielu towarzystw naukowych, m.in.: Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego, Towarzystwa Terapii Monitorowanej, Stowarzyszenia na Rzecz Dobrej Praktyki Klinicznej (którego był współzałożycielem) i Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego.

Uczestniczył w pracach Zespołu doradczego ds. oceny dokumentacji odpowiedników oryginalnych gotowych produktów leczniczych w Urzędzie Rejestracji Produktów Medycznych, Materiałów Medycznych i Środków Biobójczych. Ponadto, jako ekspert zewnętrzny URPLW MiPB, oceniał dokumentację rejestracyjną wprowadzanych do obrotu nowych produktów leczniczych.

W pracy łączył głęboką wiedzę i bogate doświadczenie z różnych dziedzin z nieprzeciętnymi zdolnościami analitycznymi i naukową intuicją. Był ekspertem w matematycznym i fizjologicznym interpretowaniu zjawisk z zakresu farmakologii klinicznej, farmakokinetyki, biofarmacji, technologii postaci leku, monitorowania farmakoterapii oraz w statystycznym opracowywaniu wyników badań. Jego interdyscyplinarna wiedza i szerokie zainteresowania pozwalały Mu rozwiązywać wiele trudnych problemów z pogranicza farmacji i medycyny. Powszechnie uważany był za autorytet w dziedzinie badań dostępności biologicznej leków.

Za swoje naukowe osiągnięcia dr Adam Marzec był nagradzany wielokrotnie nagrodami naukowymi i dydaktycznymi. W 1995 roku otrzymał medal „50-lecia Akademii Medycznej w Gdańsku”, a w 1999 roku został uhonorowany przez Radę Główną Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego medalem Jana Szastera – upamiętniającym powstanie akademickiego nauczania farmacji w Polsce. Bardzo sobie cenił to wyróżnienie. W uznaniu zasług dla środowiska aptekarskiego Pomorsko-Kujawska Okręgowa Izba Aptekarska w Bydgoszczy przyznała Mu statuetkę Galena i tytuł „Aptekarza Roku 2002”.

Prywatnie był skromnym, pełnym życzliwości i humoru Człowiekiem.

Zmarł 4 czerwca 2010 roku. Wraz z Jego odejściem polska farmacja poniosła wielką stratę.

- [1] *Farmakokinetyka kliniczna leków przeciwpadaczkowych* pod red. L.M. Wichlińskiego, skrypt CMKP, Warszawa 1983.
- [2] *Kliniczne dane o lekach* pod red. L.M. Wichlińskiego i R. Kanarkowskiego, skrypt CMKP, Warszawa 1985 oraz PZWL, Warszawa 1989.
- [3] *Podstawy Farmakokinetyki Klinicznej* pod red. K. Orzechowskiej - Juzwenko, skrypt Akademii Medycznej we Wrocławiu, wyd. I i II, Wrocław 1987, 1991.
- [4] *Farmacja szpitalna i kliniczna* pod redakcją E. Sieradzkiego, skrypt dla studentów Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej w Warszawie, Oficyna Wydawnicza AM w Warszawie, 2007.
- [5] *Badania dostępności i równoważności biologicznej. Organizacja, metodyka, jakości, dokumentacja* pod redakcją Adama Marca, Wydawnictwo OINPharma, 2007.

# ROZWÓJ NAUK BIOFARMACEUTYCZNYCH W POLSCE

Edmund Sieradzki

Zakład Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny,  
ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, edmund.sieradzki@wum.edu.pl

Lata sześćdziesiąte XX w. przyniosły szybki rozwój problematyki farmakokinetycznej i narodziny biofarmacji. W opublikowanym przez Wagnera w 1961 r. artykule pt. „*Biopharmaceutics, Absorption Aspects*” po raz pierwszy zostaje użyty termin *biopharmaceutics*, zaproponowany jak podaje autor – przez G. Levy’go [1].

Podana na wstępie definicja farmakokinetyki, różna od definicji Dosta, zostaje przyjęta przez Akademię Nauk Farmaceutycznych Amerykańskiego Towarzystwa Farmaceutycznego [2]. Powstaje farmakokinetyka kliniczna, której podstawy teoretyczne zostają wykorzystane do prowadzenia właściwej terapii [3]. Zainicjowane zostają badania nad farmakokinetyką leków w stanach patologicznych [4].

Zainteresowanie biofarmacją i farmakokinetyką w Polsce datuje się od 1968 r. W tym roku L. Krówczyński opublikował „Współczesne problemy farmacji stosowanej” [5] i przedstawił w tej pracy elementy biofarmacji i farmakokinetyki omawiane dokładniej w kolejnych wydaniach „Technologii leków parenteralnych” [6] i „Zarys technologii postaci leku” [7]. Umożliwiły one zapoznanie się z tą problematyką szerokiej rzeszy polskich farmaceutów.

Poważny impuls w rozwoju farmakokinetyki w Polsce dało seminarium zorganizowane w 1974 r. przez Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne – Oddział w Krakowie, przy wybitnej pomocy Tarchomińskich Zakładów Farmaceutycznych „Polfa”. Seminarium to, podobnie jak i drugie mające miejsce w 1976 r., zapoczątkowało badania nad lekiem z wykorzystaniem farmakokinetyki i biofarmacji.

Wykładowcami na seminariach z farmakokinetyki, farmakokinetyki klinicznej i biofarmacji byli najwybitniejsi wówczas na świecie specjaliści z tych dziedzin jak: prof. W.A. Ritschel z Uniwersytetu Cincinnati (USA), R.E. Notari z Ohia State University (USA), dr E. van der Kleijn

z Uniwersytetu w Nijmegen (Holandia) oraz prof. W.J. Jusko z SUNY w Buffalo (USA). Szkolenia te miały charakter ogólnopolski. W tym czasie farmacja kliniczna wzbudzała duże zainteresowanie na całym świecie. Zarówno jako nowy kierunek działalności zawodowej farmaceutów, jak i nowy kierunek studiów. W Polsce zorganizowane przez Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne Sympozjum Farmacji Klinicznej (Poznań 1977) potwierdziło konieczność włączenia farmaceutów do czynnej współpracy w zespołach klinicznych, a uczestnicy sympozjum zgłosili postulat wydania w języku polskim podręcznika farmacji klinicznej.

W dwóch ośrodkach (Poznań i Wrocław) powstały Zakłady Farmacji Klinicznej zajmujące się koordynacją przeddyplomową kształcenia studentów. Podyplomowe kształcenie farmaceutów z zakresu farmakokinetyki i biofarmacji odbywało się w Studium Farmaceutycznym CMKP

w Bydgoszczy. Farmaceuci odbywający specjalizację z farmacji aptecznej i farmacji klinicznej obowiązkowo musieli odbyć szkolenie w tym zakresie w Bydgoszczy. Studium Farmaceutyczne CMKP ściśle współpracowało z krajowym przemysłem farmaceutycznym w zakresie badań dostępności biologicznej leków.

Ważnym wydarzeniem w rozwoju nauk biofarmaceutycznych w Polsce było zorganizowanie Europejskiego Sympozjum Farmacji Klinicznej w 1991 r. w Poznaniu.

W sympozjum uczestniczyli farmaceuci z większości krajów europejskich. Tematyka wiodąca doniesień na sympozjum to:

- problem farmakoterapii dzieci i osób starszych;
- farmakokinetyka leków w różnych stanach chorobowych;
- terapia monitorowana.

Aktualnie na wszystkich Wydziałach Farmaceutycznych w Polsce odbywają się zajęcia z farmakokinetyki i biofarmacji. Również w różnych instytucjach badawczych rozwijana jest farmakokinetyka i biofarmacja np. Instytut Biotechnologii i Antybiotyków, Instytut Farmaceutyczny, Instytut Przemysłu Organicznego. W kształceniu podyplomowym farmaceutów wg nowych programów z farmacji aptecznej, klinicznej

i szpitalnej wykładane są zagadnienia z farmakokinetyki stosowanej i biofarmacji.

W Gdańsku zapoczątkowano dziedzinę badawczą znaną pod akronimem QSRR (*Quantitative Structure-Retention Relationships*). Najważniejsze osiągnięcia zespołu są związane z wykorzystaniem przetworzonej metodami QSRR informacji zawartej w danych chromatograficznych w chemii leków, farmakologii molekularnej, chemii analitycznej i bioanalizy, które są wykorzystane m.in. w proteomice i metabonomice.

W ostatnim okresie zwraca się uwagę na bardzo prężnie rozwijający się kierunek badań dotyczący modelowania farmakokinetyczno-farmakodynamicznego (PK/PD). Prace badawcze w tym zakresie prowadzi się na Wydziałach Farmaceutycznych UJCM w Krakowie i Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie.

Uzyskane wyniki wskazują, że analiza farmakokinetyczno-farmakodynamiczna może być pomocna w indywidualizacji farmakoterapii i optymalizacji efektu klinicznego.

- [1] Wagner J.G.: *J. Pharm. Sci.* 50, 359 – 387, (1961).
- [2] *Guidelines for Biopharmaceutical Studies in Man*. APhA Academy of Pharmaceutical Sciences, Washington (1972).
- [3] Levy G.: *Clinical Pharmaceutics. A Symposium* APhA Academy of Pharmaceutical Sciences (1976).
- [4] Benet L.Z. (red.): *The Effect of Disease States on Drug Pharmaceutics*. APhA Academy of Pharmaceutical Sciences, Washington (1976).
- [5] Krówczyński L.: *Współczesne problemy farmacji stosowanej*, Warszawa PZWL (1968).
- [6] Krówczyński L.: *Technologia leków parenteralnych*, Warszawa PZWL (1968).
- [7] Krówczyński L.: *Zarys technologii postaci leku*. Warszawa PZWL (1977).

# **WSPÓŁPRACA KRAJOWEGO PRZEMYSŁU ZE STUDIUM FARMACEUTYCZNYM CMKP W BYDGOSZCZY W ZAKRESIE NAUK BIOFARMACEUTYCZNYCH**

Adam Rudzki

Urząd Patentowy Rzeczypospolitej Polskiej  
Al. Niepodległości 188/192, 00-950 Warszawa, a\_rudzki@tlen.pl

Wszystko zaczęło się w 1976 r. po powrocie doc. Lesława Wichlińskiego ze stypendium naukowego w USA. Spotkanie w Ośrodku Informacji Naukowej „Polfa” (OIN) zaowocowało przygotowaniem memoriału do dyrekcji Zjednoczenia „Polfa”, w którym opisano konieczność prowadzenia własnych badań farmakokinetycznych dla nowych leków ze szczególnym uwzględnieniem porównawczej oceny dostępności biologicznej. Następnie odbyła się wspólna wizyta u dyr. nac. Hanny Tarchalskiej, która przypieczętowała decyzję pozytywną.

Z kolei rozpoczęto zakupy niezbędnej aparatury i literatury oraz co najważniejsze – kompletowanie zespołu naukowego młodych zapaleńców, którzy w niedalekiej przyszłości mieli tworzyć trzon Pracowni Badań Dostępności Biologicznej Leków – Zakładu Biofarmacji CMKP. Należy wymienić tu w pierwszej kolejności: Romana Kanarkowskiego, Edmunda Sieradzkiego, Adama Marca, Mariusza Pankowskiego i Andrzeja Jankowskiego.

Celem programu wieloletniej współpracy było prowadzenie badań porównawczych dostępności biologicznej leków „Polfa”: znaczących pozycji eksportowych jak i nowych, ważnych uruchomień o charakterze antyimportowym. Program badawczy ustalany był przez OIN „Polfa” we współpracy z zainteresowanymi przedsiębiorstwami. Od początku były to: Warszawskie, Tarchomińskie, Poznańskie, Jeleniogórskie i Starogardzkie Z.F. „Polfa”.

Organizacja Pracowni Badań Dostępności Biologicznej Leków była zamierzeniem pionierskim w skali kraju. Tym bardziej istotne okazało się wsparcie tej działalności przez „Polfę”. Ale trzeba było również nawiązać współpracę z klinikami, określić ramy regulacyjno-prawne tej działalności

(biofarmacja wkraczała dopiero na Wydziały Farmaceutyczne) i przeszkolić przedstawicieli wszystkich zainteresowanych stron. Szkolenia organizowane były przez Studium Farmaceutyczne w Bydgoszczy. Natomiast przemysł, głównie poprzez OIN „Polfa” inicjował i wspierał fachowe publikacje.

Nagła śmierć prof. L. Wichlińskiego we wrześniu 1986 r. nie przerwała naszej współpracy, gdyż jak wspomniałem profesor potrafił skupić wokół siebie zespół autentycznie zaangażowanych i doświadczonych już blisko dziesięcioletnią pracą, specjalistów z dziedziny biofarmacji, którzy gwarantowali należyty poziom naukowy i mogli bez obaw kontynuować rozpoczęte przez Niego dzieło.

W kolejnych latach zmienił się ustrój polityczno-gospodarczy w kraju. Konieczne było dokonanie głębokich zmian w ustawodawstwie. Powstało Prawo farmaceutyczne (wielokrotnie nowelizowane). Wzrost wymagań dotyczył nie tylko warunków wytwarzania ale i dobrej praktyki prowadzenia badań klinicznych (w tym badań dostępności biologicznej). Wielokrotnie zarówno przedsiębiorstwa jak i stowarzyszenia branżowe korzystały w tym okresie z najnowszej wiedzy i dorobku naukowego pracowników Zakładu Biofarmacji, którzy kontynuowali swoją pracę już poza Bydgoszczą. Jednym z najlepszych praktyków i dydaktyków był dr n. med. Adam Marzec, którego niespodziewanie pożegnaliśmy 10 czerwca 2010 r.

# NOWELIZACJA WYTYCZNEJ EMA DOTYCZĄCEJ BADAŃ RÓWNOWAŻNOŚCI BIOLOGICZNEJ

Waldemar Zieliński

Zakład Farmakoeconomiki, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny,  
ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

oraz

Awafarm s.c., ul. Konwiktorska 9 lok 25, 00-216 Warszawa, waldemar.zielinski@awafarm.waw.pl

Wytyczna Europejskiej Agencji Leków (*European Medicines Agency*, EMA) [1], która weszła w życie w sierpniu 2010 r. wprowadza liczne zmiany w metodyce badania równoważności biologicznej. Zaproponowane rozwiązania pozostawiają mniejsze pole do własnej interpretacji sposobu prowadzenia badania i wprowadzają konkretne rozwiązania, które powinny być zastosowane w trakcie eksperymentu.

Podstawowy układ badania pozostał niezmienny w stosunku do poprzedniej wersji wytycznej i polega na badaniu po podaniu jednorazowym w 2 okresach, w układzie skrzyżowanym prowadzonym na zdrowych ochotnikach. W przypadku, gdy lek charakteryzuje się długim  $T_{0,5}$  przeprowadza się badania w grupach równoległych. Wysoka zmienność wewnątrzsobnicza jest wskazaniem do przeprowadzenia badania w układzie z powtórzeniem (*replicate design*). W wyjątkowych sytuacjach dla określenia równoważności biologicznej produktów o niezmodyfikowanym uwalnianiu możliwe jest stosowanie badania z podaniem wielokrotnym, zwłaszcza, gdy występują problemy z czułością metody analitycznej lub niemożliwe jest podanie leku zdrowym ochotnikom.

W sytuacji, gdy Charakterystyka Produktu Leczniczego produktu referencyjnego przewiduje jego stosowanie po posiłku, również badanie równoważności biologicznej jest prowadzone w takich samych warunkach. W wytycznej sprecyzowane zostały dokładnie warunki podania posiłku oraz jego skład.

Istotną zmianą w metodyce prowadzenia badania jest praktyczne odstępianie, od wymogu wykonywania oznaczenia stężenia metabolitów o aktywności farmakologicznej. Wprowadzono zasadę wykonywania

oznaczeń do 72 godzin po podaniu leku i wyznaczenia parametru  $AUC_{0-72h}$ . Opisano też szczegółowo wymagania dotyczące wykorzystania moczu, jako materiału biologicznego w badaniach równoważności biologicznej.

W wytycznej uwzględniono także szczegółowe zasady badania równoważności biologicznej leków zawierających substancje endogenne, enancjomerów, leków o wąskim indeksie terapeutycznym oraz leków o wysokiej zmienności. Sprecyzowano także wymagania jakościowe wobec produktu leczniczego badanego i jego badania *dissolution in vitro*.

Istotne jest szczegółowe określenie warunków pozwalających na odstąpienie od wykonywania badania równoważności biologicznej (*biowaiver*) wykorzystujących badania *dissolution in vitro* i Biofarmaceutyczny System Klasyfikacji. Badania *dissolution in vitro* odgrywają istotne znaczenie przy wprowadzaniu nowego produktu na rynek. Badania porównawcze *dissolution in vitro* wobec serii użytej w badaniu równoważności biologicznej powinny objąć pierwsze 3 serie produkcyjne.

[1] CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr\*\*, *Guideline on the investigation of bioequivalence*. European Medicines Agency (EMA). London, 20 January 2010.

# ASPEKTY STATYSTYCZNE BADAŃ RÓWNOWAŻNOŚCI BIOLOGICZNEJ W ŚWIETLE NOWEJ WYTYCZNEJ EMA

Andrzej Leś

Zakład Analiz Strategicznych, Instytut Farmaceutyczny  
ul. Rydygiera 8, 01-793 Warszawa, a.les@ifarm.eu

oraz

Wydział Chemii, Uniwersytet Warszawski  
ul. Pasteura 1, 02-093 Warszawa

W styczniu 2010 r. ukazała się najnowsza wersja wytycznej Europejskiej Agencji Leków (*European Medicines Agency*, EMA) odnośnie badań równoważności biologicznej [1]. Jedną z ciekawych zmian w podejściu Agencji jest możliwość przeprowadzenia badań w dwóch etapach (two-stage design).

Kilka propozycji tego rodzaju badań zaproponowała niedawno grupa statystyków z Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration*, FDA) zachowując wymagane niskie poziomy błędów I-go i II-go rodzaju [2]. W rezultacie przeprowadzenia teoretycznych obliczeń symulacyjnych zaproponowano cztery schematy badawcze, wśród których wyselekcjonowano dwa jako najbardziej obiecujące i godne rekomendacji. Te dwa wybrane schematy zostaną szczegółowo omówione.

Główną zaletą proponowanych schematów jest możliwość zatrzymania procesu badawczego i stwierdzenia równoważności biologicznej (lub jej braku) w pierwszym etapie badań, co w konsekwencji prowadzioby do znacznej redukcji liczebności grupy ochotników względem liczebności niezbędnej dla tradycyjnych badań równoważności biologicznej. W przypadku konieczności zrealizowania drugiego etapu badań proponowane schematy umożliwiają ocenę niezbędnej liczebności grupy ochotników w oparciu o wariacje parametrów farmakokinetycznych ocenione na podstawie wyników z pierwszego etapu.

- [1] CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr\*\*, *Guideline on the investigation of bioequivalence*. European Medicines Agency (EMA). London, 20 January 2010.
- [2] Potvin D., DiLiberti Ch.E., Hauck W.W., Parr A.F., Schuirmann D.J., Smith R.A.: *Sequential design approaches for bioequivalence studies with crossover designs*, *Pharmaceutical Statistics* 7: 245-262 (2008).

# PROJEKT NOWEJ WYTYCZNEJ EMA DOTYCZĄCEJ WALIDACJI METOD BIOANALITYCZNYCH

Piotr J. Rudzki

Zakład Farmakologii, Instytut Farmaceutyczny  
ul. Rydygiera 8, 01-793 Warszawa, p.rudzki@ifarm.eu

Krytyczne znaczenie wiarygodności wyników badań farmakokinetycznych dla zapewnienia bezpieczeństwa i skuteczności terapii, zostało dostrzeżone przez agencje rejestracyjne pod koniec XX w. W 1990 r. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration*, FDA) zorganizowała pierwszy panel dyskusyjny dla przedstawicieli administracji rządowej i środowisk naukowych dotyczący walidacji metod bioanalitycznych [1]. Następnie FDA wydała projekt dokumentu, który został poddany szerokim konsultacjom i w 2001 roku uzyskał status zatwierdzonej wytycznej [2]. Wytyczna FDA jest od tego czasu dokumentem referencyjnym o zasięgu światowym.

Wybrane zagadnienia dotyczące metod bioanalitycznych, zostały opisane w książce wydanej pod redakcją dr A. Marca w 2007 r. [3]. Poświęcono im trzy rozdziały dotyczące: metodyki analitycznej, walidacji metod oraz statystycznego opracowania wyników walidacji.

Europejska Agencja Leków (*European Medicines Agency*, EMA) pod koniec 2008 r. opublikowała dokument dotyczący potrzeby sprecyzowania zasad wykonywania walidacji metod bioanalitycznych [4], a następnie projekt wytycznej [5]. Projekt ten reguluje obszar, który nie był objęty do tej pory szczegółowymi wymaganiami EMA. Jest on w dużej mierze zgodny z zaleceniami FDA, co jest istotne ze względu na globalizację sektora farmaceutycznego. Konsultacje projektu, w których aktywny udział brali m.in. przedstawiciele Europejskiego Forum Bioanalizy (*European Bioanalysis Forum*, EBF) oraz Europejskiej Federacji Nauk Farmaceutycznych (*European Federation for Pharmaceutical Science*, EUFEPS), zakończyły się w połowie 2010 roku. Komentarze dotyczyły w szczególności następujących zagadnień: zgodności badań z zasadami Dobrej Praktyki Laboratoryjnej,

wpływu matrycy, stabilności analitu w materiale biologicznym, powtórnej analizy próbek badanych oraz zawartości raportu walidacyjnego.

- [1] Shah V.P., *The AAPS Journal*. 2007, 9 (1), 43-47.
- [2] *Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation*. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration etc. May 2001.
- [3] A. Marzec red., „Badania dostępności i równoważności biologicznej” OINPharma, Warszawa 2007.
- [4] EMEA/CHMP/EWP/531305/2008, *Concept paper/Recommendations on the need for a (CHMP) guideline on the validation of bioanalytical methods*. European Medicines Agency (EMA). December 2008.
- [5] EMEA/CHMP/EWP/192217/2009, *Draft guideline on validation of bioanalytical methods*. European Medicines Agency (EMA). London, 19 November 2009.

# WYBRANE PROBLEMY I NOWE TRENDY W BADANIACH RÓWNOWAŻNOŚCI BIOLOGICZNEJ

Monika Pawłowska

Dział Informacji Naukowej i Medycznej, Instytut Biotechnologii i Antybiotyków  
ul. Starościńska 5, 02-516 Warszawa, pawlowskam@iba.waw.pl

Badania dostępności i równoważności biologicznej oparte na farmakokinetycznych punktach końcowych odgrywają kluczową rolę w procesie rozwojowym produktów leczniczych. Dla preparatów odtwórczych podstawą założeń kryteriów oceny badań równoważności biologicznej jest ograniczenie ryzyka pacjenta związanego z dopuszczeniem do obrotu produktu nierównoważnego biologicznie oraz ryzyka producenta nie zarejestrowania produktu, który jest równoważny. Planowanie, przeprowadzenie i wnioskowanie badań musi opierać się na aktualnej wiedzy i podążać za postępem nauki w dziedzinach farmaceutycznych.

We współczesnych naukach biofarmaceutycznych, w tym w ocenie dostępności biologicznej, znaczący nacisk kładzie się na czynniki wpływające na absorpcję leku, uwarunkowane zarówno fizykochemicznymi właściwościami samej substancji leczniczej, właściwościami postaci leku, jak i zmiennymi osobniczo czynnikami fizjologicznymi. Istotny wpływ na stopień i szybkość absorpcji leków podanych doustnie, stanowiących największą grupę produktów leczniczych, odgrywa m.in. stan przewodu pokarmowego oraz warunki pokarmowe przyjęcia leku.

Dla optymalizacji rozwoju doustnych form w oparciu o czynniki limitujące stopień absorpcji (rozpuszczalność) i przenikanie przez błony biologiczne powstał Biofarmaceutyczny System Klasyfikacji (*Biopharmaceutical Classification System, BCS*). Głównym zadaniem BSC jest przewidywanie właściwości farmakokinetycznych na podstawie rozpuszczalności i przenikania. Przynależność substancji do I lub III grupy BSC stwarza możliwość odstąpienia od badań równoważności biologicznej dla preparatów o klasycznym sposobie uwalniania. Dogłębna analiza BCS doprowadziła do stworzenia biofarmaceutycznego systemu

klasyfikacji rozmieszczenia leku (*Biopharmaceutical Drug Disposition System*, BDDCS), który kategoryzuje leki względem dróg eliminacji i systemów biorących udział w transporcie na etapie absorpcji substancji leczniczej. Przydzielenie substancji do poszczególnych klas pozwala w przybliżeniu przewidzieć wpływ pokarmu na stopień i szybkość absorpcji. Innym wykorzystywanym narzędziem oceny dostępności biologicznej substancji leczniczej *in vitro*, jest korelacja biofarmaceutyczno-farmakokinetyczna IVIVC, która w niektórych przypadkach może stanowić atrakcyjny surogat badań dostępności biologicznej *in vivo*.

Z racji upowszechnienia się metod genotypowania i tendencji współczesnej medycyny do osobniczo zoptymalizowanej terapii, coraz częściej określa się fenotyp uczestników badań równoważności biologicznej uwarunkowany zróżnicowaniem genetycznym. Genotypowanie wykonywane jest w celu zmniejszenia zmienności parametrów oceny równoważności biologicznej i ze względów bezpieczeństwa (wówczas stanowi kryterium kwalifikacji uczestników) lub może być elementem w interpretacji wyników. Wprawdzie krzyżowy układ badania nie daje matematycznych podstaw do odrzucenia wyników skrajnych metabolizerów, jednak w badaniach opartych o pomiar stężenia metabolitów lub w przypadku substancji eliminowanej głównie na drodze metabolizmu genotypowanie/fenotypowanie może być bardzo istotne.

Ważną rolę w rozwoju nauk farmaceutycznych odgrywa obecnie metabolomika. W badaniach równoważności biologicznej pomiar stężenia metabolitów w niektórych sytuacjach jest wymagany lub pożądanym i często stanowi wyzwanie analityczne, a w ocenie równoważności produktów – wyzwanie interpretacyjne.

Produkty lecznicze o dużej zmienności, dla których współczynnik zmienności śródosobniczej przekracza 30%, są obarczone znacznym ryzykiem nie spełnienia standardowych kryteriów uznania równoważności, ale obecne wytyczne dając możliwość rozszerzenia przedziału ufności stwarzają większe szanse na dopuszczenie tych produktów do obrotu.

Rozwój biotechnologii skutkuje tym, że w ostatnim dziesięcioleciu znacząco rośnie liczba zarejestrowanych biofarmaceutyków. Wygasające patenty i szerokie grono odbiorców spowodowały, że zaczęły pojawiać się

produkty biopodobne. Sama idea generyczności jest w tym przypadku niemożliwa, a podobieństwo produktów biotechnologicznych nie może być oceniane na podstawie standardowych badań równoważności biologicznej. Szeroki zakres badań przedklinicznych i klinicznych musi dowieść, że produkty biopodobne, analogicznie do leków generycznych, stanowią równoważną terapeutycznie alternatywę wobec produktów referencyjnych.

Potwierdzenie w badaniu farmakokinetycznym równoważności biologicznej jest podstawą równoważnego efektu farmakologicznego, a w konsekwencji równoważności terapeutycznej, a ta jest podstawą do uznania zamienności terapeutycznej. O ile substytucja leków chemicznych przez ich formy odtwórcze w większości przypadków nie budzi kontrowersji, o tyle leki biotechnologiczne nie powinny temu procesowi podlegać.



## INSTYTUT BIOTECHNOLOGII I ANTYBIOTYKÓW

Instytut Biotechnologii i Antybiotyków jest państwową jednostką badawczo-rozwojową utworzoną w 1985 r. przez Ministra Przemysłu. Zakres działania Instytutu związany jest z ochroną zdrowia oraz przemysłem farmaceutycznym.

### Misją Instytutu Biotechnologii i Antybiotyków jest:

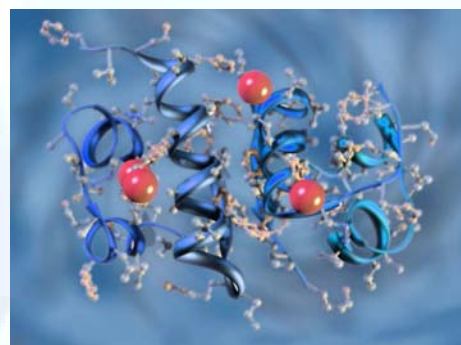
- prowadzenie badań naukowych w zakresie biotechnologii oraz opracowywanie i wdrażanie technologii antybiotyków jak również innych substancji biologicznie czynnych
- umacnianie obrazu i pozycji Instytutu w środowisku naukowym i na rynku farmaceutycznym
- upowszechnianie polityki jakości w zakresie działania Instytutu

### Do polskiej nauki Instytut wnosi dorobek z dwóch obszarów:

- biotechnologii farmaceutycznej - inżynierii genetycznej nowych systemów ekspresji genów, diagnostyki genomu, przeciwciał monoklonalnych i wytwarzania wysokooczyszczonych związków o działaniu biologicznym i o strukturze białkowej (np.: rekombinowana insulina ludzka, hormon wzrostu, interferon)

W 2000 r. opracowane w IBA preparaty biosyntetycznej insuliny ludzkiej w roztworze, izofanowej biosyntetycznej insuliny ludzkiej i ich mieszanek zarejestrowano na polskim rynku i wdrożono do produkcji w firmie Bioton pod nazwą **Gensulin**.

- chemii związków działających leczniczo - obejmującej metody wytwarzania i badanie właściwości przede wszystkim antybiotyków z grupy  $\beta$ -laktamów, aminoglikozydów, makrolidów i antracyklin.



### Instytut pracuje zgodnie z systemem jakości Dobrej Praktyki Laboratoryjnej (GLP), Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP) i ISO 9001:2008

Instytut w ramach projektów dofinansowanych z środków Unii Europejskiej „**CENTRUM BIOTECHNOLOGII PRODUKTÓW LECZNICZYCH. Pakiet innowacyjnych biofarmaceutyków dla terapii i profilaktyki ludzi i zwierząt.**”

Instytut w ramach **Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka 2007-2013** realizuje projekt „Centrum biotechnologii produktów leczniczych. Pakiet innowacyjnych biofarmaceutyków dla terapii i profilaktyki ludzi i zwierząt.” w dwóch zasadniczych tematach:

- **Analogi insuliny o zmodyfikowanym działaniu hipoglikemizującym**
- **Szczepionka przeciw grypie ptaków.**

Opracowanie własnych systemów ekspresji genów w drobnoustrojach i komórkach organizmów wyższych, jako podstawa własności przemysłowej, w połączeniu z doświadczeniem w zakresie prowadzonych badań nad wytwarzaniem produktów leczniczych, pozwoliło na rozpoczęcie badań i prac rozwojowych nad wybranymi biofarmaceutykami.

### Oferta usługowa Instytutu obejmuje:

- prowadzenie badań równoważności biologicznej
- badania dostępności farmaceutycznej
- szeroką analizę chemiczną produktów leczniczych, substancji aktywnych i surowców chemicznych, w tym badanie peptydów i produktów białkowych
- opracowanie metody badań dla substancji chemicznych, formulacji farmaceutycznych i produktów leczniczych i walidacja metod
- konstrukcję szczepów produkcyjnych *Escherichia coli* wytwarzających określone białka lub peptydy
- badanie aktywności biologicznej produkowanych leków białkowych na hodowlach komórkowych
- opracowanie testów immunologicznych ELISA
- analizę czystości i heterogeniczności przeciwciał oraz analizę DNA
- opracowywanie technologii substancji czynnych i postaci leków w skali laboratoryjnej

[www.iba.waw.pl](http://www.iba.waw.pl)

