



SOLUCIONES ANALÍTICAS PARA PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Servicios integrales para desarrolladores y fabricantes de productos biológicos

El proceso de aprobación para garantizar la identidad, potencia, pureza y efectividad de un biofármaco es complejo, pero su navegación efectiva es crucial para el éxito comercial del producto. Con más de 50 años de experiencia, el equipo de análisis biológicos de Charles River ha demostrado su conocimiento, experiencia y capacidad para abordar proyectos desafiantes de empresas biotecnológicas y farmacéuticas a nivel internacional. Ofrecemos servicios analíticos y de fabricación personalizados para ayudar a acelerar el desarrollo de un fármaco desde su diseño hasta su liberación. Nuestro enfoque principal se centra en la calidad, la cual se cumple a través de continuos programas de capacitación y de auditoría internos que garantizan que nuestras prácticas cumplen con las directrices regulatorias internacionales. Damos apoyo a nuestros clientes durante todo el ciclo de desarrollo del producto biológico, desde el descubrimiento mediante estudios preclínicos y clínicos hasta la liberación del producto comercial. Contamos con medios para abordar las necesidades de los clientes situados en cualquier parte del mundo y también contamos con programas especializados para empresas centradas en el desarrollo y producción de vacunas, terapias celulares y biosimilares. Nuestras instalaciones en Estados Unidos, Reino Unido, Irlanda, Francia y Alemania componen una red científica global que nos permite proporcionar a nuestros clientes soluciones flexibles e integrales para maximizar los recursos y optimizar los resultados.

Áreas de especialización:

- Producción y caracterización de bancos celulares
- Caracterización del producto
- Análisis de impurezas y productos residuales
- Estudios de validación viral
- Análisis de liberación de lotes
- Pruebas de estabilidad
- Bioseguridad *in vivo*
- Análisis de potencia *in vivo* e *in vitro*
- *Challenge studies* para vacunas
- Producción de antisueros monoclonales y policlonales
- Análisis de biosimilares
- Vacunas
- RightSourceSM
- Consultoría y gestión de proyectos

EVERY STEP OF THE WAY

Producción y caracterización de bancos celulares

Las líneas celulares deben ser analizadas para verificar la ausencia de contaminantes generales y específicos con el propósito de garantizar la seguridad del producto biológico asociado. Nuestro equipo colabora con los clientes en el desarrollo de programas para la generación de bancos celulares. Fabricamos bancos celulares a partir de células de mamíferos, microbianas, insectos, levaduras y células madre, además de proporcionar los servicios de adecuados para el almacenamiento de los mismos, todos de acuerdo con las directrices de Buenas Prácticas de Fabricación (GMP). Nuestros servicios incluyen análisis de pureza, esterilidad, identidad, ensayos de estabilidad genética y toda una serie de ensayos de caracterización incluidos en nuestra amplia cartera de análisis. Nuestro personal técnico cualificado puede personalizar un proyecto para crear y caracterizar bancos celulares maestros, bancos celulares de trabajo, bancos celulares de investigación, células tras producción o células al límite de la edad *in vitro* de acuerdo con las especificaciones del cliente.

Caracterización del producto

Todos los productos biológicos deben ser caracterizados antes de su inclusión en un ensayo clínico. La caracterización fisicoquímica del producto incluye una gama de métodos analíticos y moleculares que proporcionan información para explicar la estructura primaria y secundaria del mismo. A través de nuestra experiencia en programas de caracterización estructural y funcional, apoyamos el desarrollo de productos biológicos y biofármacos complejos para su inclusión en registros regulatorios en Estados Unidos, Europa y Japón.

Análisis de impurezas y productos residuales

La caracterización del proceso de purificación es una parte fundamental de la sección de controles químicos y de fabricación (CMC) de los registros regulatorios. En apoyo al “*quality by design*” de cualquier proceso, el análisis de las impurezas residuales del proceso es un paso fundamental. Ofrecemos el análisis de impurezas como Proteína A residual, ADN residual, Tween, IPTG, TRIS, PEI, endotoxinas y proteínas de la célula hospedadora (HCP) en todas las etapas del proceso. Además de los métodos genéricos con los que contamos, ofrecemos la posibilidad de transferir o desarrollar, así como validar, métodos específicos de cada producto y/o cliente.

Estudios de validación viral

Todos los fabricantes de productos biológicos están obligados a evaluar la capacidad de su proceso de fabricación para generar un producto seguro para el uso humano. Para ello, resulta necesario llevar a cabo un estudio de validación viral para evaluar los pasos clave del proceso de fabricación y garantizar así su efectividad en la eliminación e inactivación de virus. Nuestros científicos cuentan con una amplia experiencia en el diseño y realización de este tipo de estudios, incluyendo estudios de validación de encefalopatía espongiforme transmisible (TSE) para una amplia gama de productos. Adoptamos un enfoque personalizado que incluye asesoramiento y apoyo regulatorio en la selección de etapas del proceso a validar, así como virus modelo a incluir, des escalado del proceso de purificación y posterior diseño del plan de estudio que garantice que se lleve a cabo un programa exitoso que cumpla con los plazos de entrega de resultados previamente acordados con el cliente.

Análisis de liberación de lotes

Todos los productos que entran en los mercados farmacéuticos nacionales o internacionales requieren análisis GMP para garantizar su liberación de acuerdo con las especificaciones previamente fijadas. Los paquetes de análisis de liberación incluyen una serie de análisis, que han sido previamente validados, para demostrar que el producto cumple con las especificaciones definidas. Charles River ofrece servicios de liberación de sustancias activas, así como de productos finales para fases clínicas y comerciales para la Unión Europea, Estados Unidos y otros mercados con diferente regulación y puede unificar pruebas de liberación globales en un solo proveedor. Ofrecemos una amplia gama de servicios, que incluye análisis de potencia tanto *in vivo* como *in vitro*, ensayos analíticos y microbiológicos, análisis de pirógenos y el test de activación de monocitos (MAT) para determinar la pureza, identidad y otras características bioquímicas y biofísicas del producto.

Estudios de estabilidad

Los productos biológicos tienen, por su naturaleza, ciertas características distintivas y la calidad de este tipo de productos debe ponerse a prueba bajo una variedad de factores ambientales (temperatura, humedad, luz, etc.) para confirmar su estabilidad durante el periodo de almacenamiento previsto. En Charles River, ofrecemos estudios de estabilidad del principio activo y producto final, así como el almacenamiento de los mismos en cumplimiento con las directrices de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH) para apoyar estudios clínicos, aplicaciones de registro y compromisos *postmarketing*.

Bioseguridad *in vivo*

Para ayudar con la evaluación de la seguridad, proporcionamos ensayos de bioseguridad *in vivo* (IVB) en nuestros laboratorios acreditados por AAALAC de conformidad con las directrices GMP. Los servicios IVB incluyen producción de anticuerpos en ratón/rata/hámster (MAP/RAP/HAP), ensayos de virus inaparentes, pruebas de tumorigenicidad y pruebas de toxicidad anormal/seguridad general.

Análisis de potencia *in vivo* e *in vitro*

La determinación de la potencia es necesaria para la obtención del registro y para la liberación de lotes de todos los productos biofarmacéuticos. Podemos proporcionar ayuda en el desarrollo de ensayos de potencia *in vivo* mediante estudios de búsqueda de rango donde analizamos parámetros como nivel de dosis y vía de administración, seguido de una validación e implementación. Además, nos encargamos de llevar a cabo bioensayos *in vivo* para mostrar eficacia y seguridad. Estos ensayos incluyen evaluación del adyuvante, ensayos de potencia para liberación de lotes, *challenge studies* con microorganismos y vacunas, y estudios de estabilidad para una amplia gama de productos, incluyendo hormonas, vacunas, neurotoxinas, alérgenos, antídotos, bacterias y hemoderivados.

También se pueden utilizar bioensayos *in vitro* para determinar la potencia de un biofármaco al comparar la respuesta biológica relacionada con su modo de acción con aquella de un producto de control o de referencia. Ofrecemos bioensayos que emplean diferentes tipos celulares para la determinación de la potencia de muchos de productos como EPO, PTH, G-CSF, GM-CSF, interferon y múltiples anticuerpos monoclonales (innovadores y biosimilares). Con una vasta experiencia en el desarrollo de bioensayos para anticuerpos monoclonales, podemos llevar a cabo el análisis de biosimilares y adaptar u optimizar los ensayos existentes para satisfacer las necesidades de productos innovadores.

Estudios challenge para vacunas

La experiencia en estudios *challenge in vivo* tanto para microorganismos como para vacunas se ha vuelto un elemento importante para el descubrimiento y desarrollo de fármacos. El diseño de un estudio *challenge* en un modelo animal que refleje el comportamiento en humanos requiere considerar la vía de infección, la dosis infecciosa, las especies animales permisivas, la formulación de la vacuna, los biomarcadores, las respuestas inmunitarias y los puntos de evaluación de una enfermedad. Charles River lleva a cabo estudios *challenge in vivo* con patógenos BSL-2. Con el objetivo de proteger tanto al animal como a la persona que lleva a cabo el estudio, abordamos todos las regulaciones, la ética animal y consideraciones de seguridad cuando se trabaja con patógenos. Los científicos de nuestros grupos de Microbiología, Investigación, Productos Biológicos y Evaluación de Seguridad ayudan a los *sponsors* en estos aspectos no clínicos y regulatorios durante el desarrollo de la vacuna.

Producción de antisueros monoclonales y policlonales

Charles River ofrece la producción de antisueros monoclonales y policlonales en una variedad de especies como roedores y animales de granja (ovejas y cabras son las más utilizadas). Los proyectos se pueden personalizar para satisfacer los requisitos del cliente y la normativa GMP. Entre otros tipos productos disponibles se pueden encontrar productos sanguíneos desfibrinados, sangre pura en anticoagulante (citrato de sodio, solución de Alsever, heparina), suero, plasma y sangre lisada.

Análisis de biosimilares

Con décadas de éxito en la creación de productos biológicos, Charles River es también un socio idóneo en el desarrollo de biosimilares. Proporcionamos soluciones enfocadas al cliente para los requisitos específicos de análisis y fabricación de biosimilares. Los servicios incluyen la producción, caracterización y almacenamiento de bancos celulares, ensayos de bioseguridad, estudios de validación viral, caracterización del producto innovador y biosimilar, incluyendo espectrometría de masas, estudios de comparabilidad del innovador y del biosimilar, tanto no sometidos a estrés como de degradación forzada, estudios de estabilidad, estudios de equivalencia y bioensayos. Asimismo, como CRO que ofrece soluciones durante todo el desarrollo de este tipo de productos, nuestro equipo preclínico proporciona servicios necesarios para apoyar el proceso de desarrollo de forma global. Estos pueden incluir estudios de toxicología para demostrar biosimilaridad, ensayos analíticos (análisis de formulación de la dosis) y bioanalíticos (toxicocinética e inmunogenicidad), inmunohistoquímica (p. ej., reactividad cruzada de tejidos) e inmunología (p. ej., citometría de flujo y otros biomarcadores según corresponda).

Vacunas

Como parte del programa de vacunas de Charles River, disponemos de nuestra red científica global para proporcionar a las empresas de vacunas una flexibilidad y conveniencia considerable en el desarrollo de sus productos. Fabricamos vacunas vivas y atenuadas, así como virus complejos en sistemas de expresión celulares, siempre de acuerdo a normativa GMP tanto para estudios preclínicos así como fases clínicas iniciales. Ofrecemos análisis que van desde la liberación de bancos celulares y *stocks* virales hasta la liberación de productos en forma de API así como de vacunas en formato final.

RightSourceSM

La combinación de 20 años de experiencia en los servicios de gestión de instalaciones, personal y consultoría con una larga historia de operación de laboratorios de control de calidad hacen de Charles River la mejor opción para las necesidades de personal científico de nuestros clientes. El programa científico RightSourceSM de Charles River es una opción de uso de recursos internos/subcontratación para los desarrolladores y fabricantes de productos biológicos. El programa RightSourceSM elimina los desafíos que presenta la externalización de servicios analíticos de productos biológicos, proporcionando opciones personalizadas que permiten a los clientes mantener el control que ellos deseen sobre sus recursos internos, activos capitales e instalaciones que consideran estratégicas y económicamente eficientes. Trabajamos con los clientes en la evaluación de sus programas de control de calidad, revisando su estructura actual de análisis y seleccionando la combinación de subcontratación/uso de recursos internos más adecuada y más rentable.

Consultoría y gestión de proyectos

Como parte de la cartera de servicios de Charles River, nuestro grupo de consultoría proporciona consultoría regulatoria y de CMC para ayudar a los clientes a planificar, anticipar y navegar los desafíos de introducir un producto biológico al mercado. Nuestro enfoque integrado puede ahorrar tiempo así como reducir costes al generar la información más apropiada para una toma de decisiones inmediata. Nuestros jefes de proyecto dedicados creen en la comunicación constante para garantizar que los clientes permanezcan informados durante cada etapa del camino. Estamos comprometidos a proporcionar el mejor cuidado personal y servicio posible para acelerar el desarrollo de productos biológicos desde el descubrimiento hasta el lanzamiento del producto.