

A 3D molecular model of a protein structure, rendered in orange and yellow, with several blue lightning bolts striking it. The background is dark with a purple and blue gradient. The protein structure is complex and multi-domain.

ZAOBCHÁDZANIE S LIEKMI S OBSAHOM PROTEÍNOV

PharmDr. Boris Dudík, PhD.

Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava



Onkologický ústav
sv. Alžbety

Príprava infúzneho roztoku

Pri príprave infúzneho roztoku dbajte na zabezpečenie aseptického zaobchádzania s liekom.

Liek sa môže použiť na intravenózne podanie buď:

bez nariadenia, po prenesení do infúznej nádoby pomocou vhodnej sterilnej injekčnej striekačky;

alebo po nariadení podľa nasledovných pokynov:

- konečná koncentrácia infúzneho roztoku má byť v rozsahu medzi 1 a 10 mg/ml
- celkový objem infúzie nesmie presiahnuť 160 ml. U pacientov vážiacich menej ako 40 kg nesmie celkový objem infúzie presiahnuť 4 ml na kilogram telesnej hmotnosti pacienta.

Príprava infúzneho roztoku

Pri príprave infúzneho roztoku dbajte na zabezpečenie aseptického zaobchádzania s liekom.

Liek sa môže použiť na intravenózne podanie buď:

bez nariadenia, po prenesení do infúznej nádoby pomocou vhodnej sterilnej injekčnej striekačky;

alebo po nariadení podľa nasledovných pokynov:

- konečná koncentrácia infúzneho roztoku má byť v rozsahu medzi 1 a 10 mg/ml
- celkový objem infúzie nesmie presiahnuť 160 ml. U pacientov vážiacich menej ako 40 kg nesmie celkový objem infúzie presiahnuť 4 ml na kilogram telesnej hmotnosti pacienta.

Príprava infúzneho roztoku

Pri príprave infúzneho roztoku dbajte na zabezpečenie aseptického zaobchádzania s liekom.

Liek sa môže použiť na intravenózne podanie buď:

bez nariadenia, po prenesení do infúznej nádoby pomocou vhodnej sterilnej injekčnej striekačky;

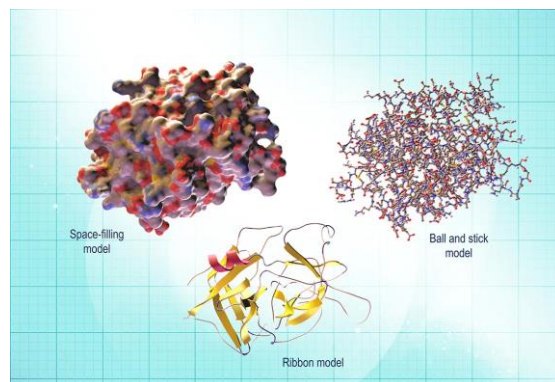
alebo po nariadení podľa nasledovných pokynov:

- konečná koncentrácia infúzneho roztoku má byť v rozsahu medzi 1 a 10 mg/ml
- celkový objem infúzie nesmie presiahnuť 160 ml. U pacientov vážiacich menej ako 40 kg nesmie celkový objem infúzie presiahnuť 4 ml na kilogram telesnej hmotnosti pacienta.

PREČO?

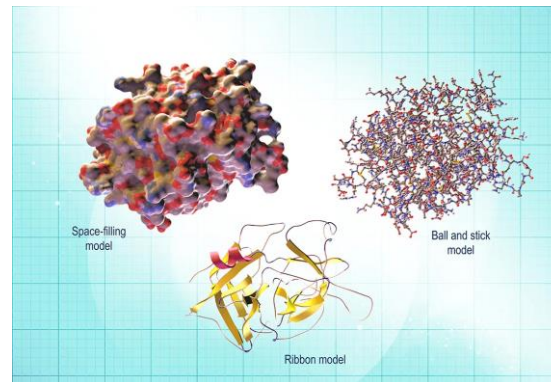
LIEKY S OBSAHO M PROTEÍNOV

- Inzulíny
- Rastové faktory
- Interferóny
- Niektoré vakcíny
- Antitrombotiká
- **Monoklonálne protilátky**



LIEKY S OBSAHO M PROTEÍNOV

- Inzulíny
- Rastové faktory
- Interferóny
- Niektoré vakcíny
- Antitrombotiká
- **Monoklonálne protilátky**



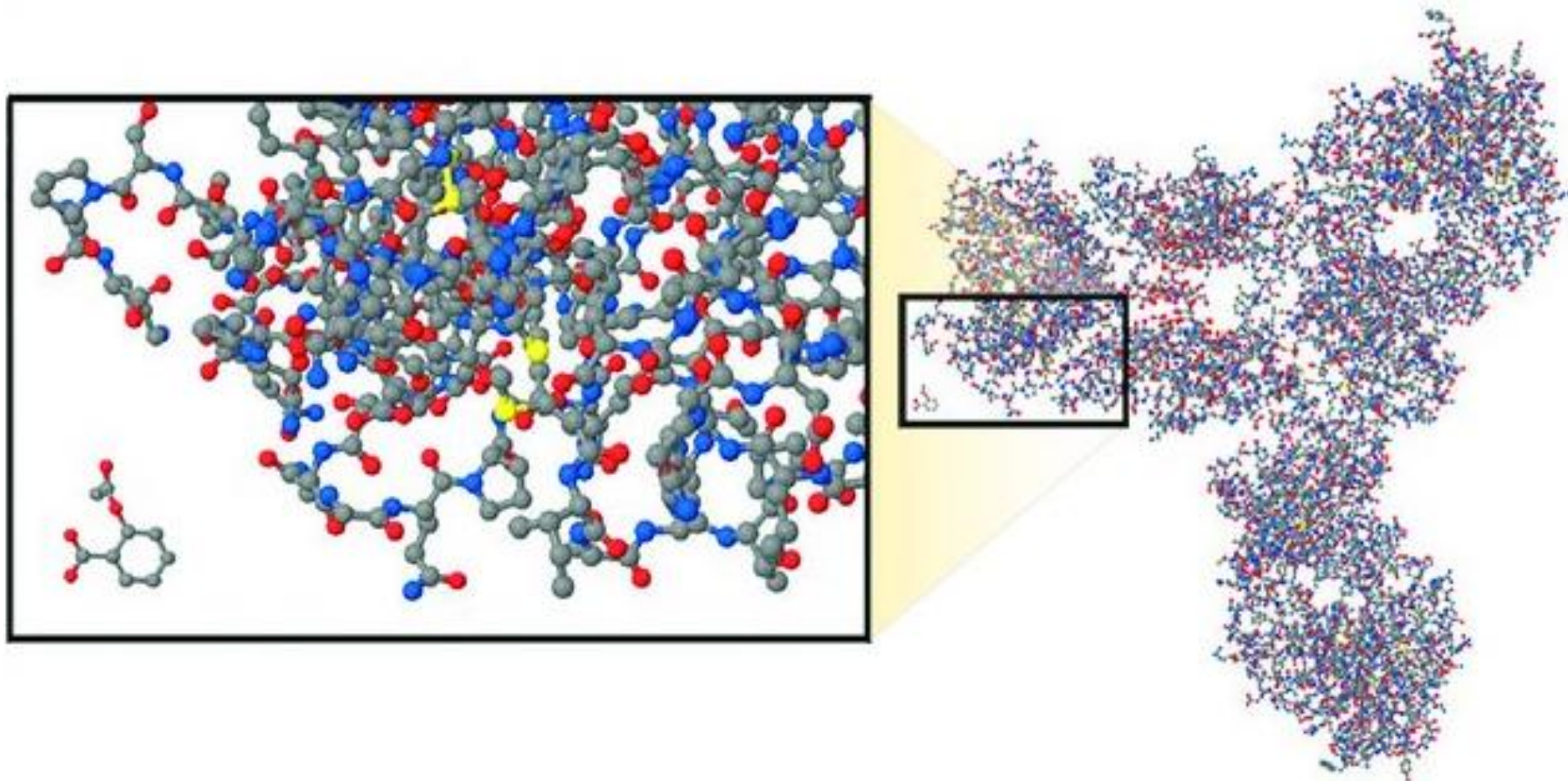
Väčšinou sú:

- Účinnosťou nenahraditeľné
- Život zachraňujúce
- Finančne nákladné
- Aplikované parenterálne

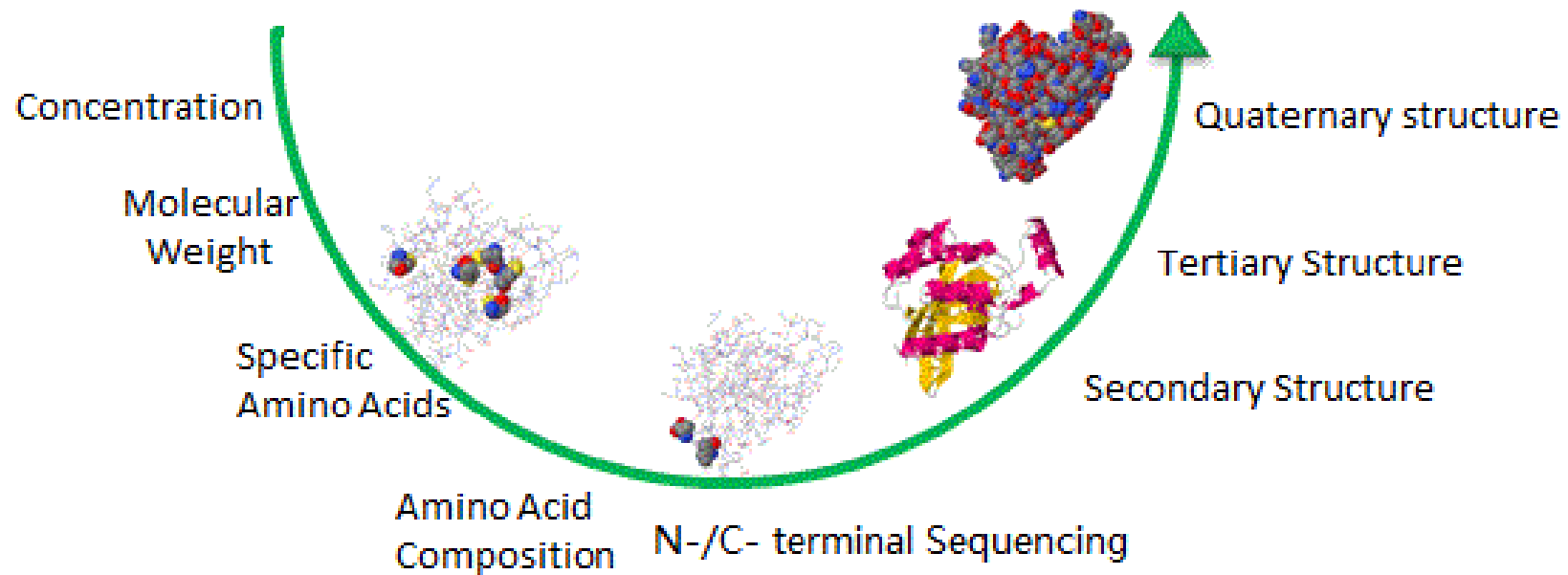
MONOKLONÁLNE PROTI LÁT KY

- **Cytostatiká** (51*)
- **Imunosupresíva**
- Antiastmatiká
- Antiinfektíva
- Krv a krvotvorné orgány
- Ochorenia kostí
- Hypolipidemiká
- Dermatologiká
- Analgetiká
- Oftalmologiká
- A iné

CHEMICKÁ ŠTRUKTÚRA



CHEMICKÁ ŠTRUKTÚRA



FYZIKÁLNO-CHEMICKÉ VLASTNOSTI

Proteíny majú iné fyzikálno-chemické vlastnosti ako malé liečivá, sú citlivé na:

- Zmeny teploty
- Zmeny pH
- UV žiarenie
- **Mechanickú agitáciu**

FYZIKÁLNO-CHEMICKÉ VLASTNOSTI

Proteíny majú iné fyzikálno-chemické vlastnosti ako malé liečivá, sú citlivé na:

- Zmeny teploty
- Zmeny pH
- UV žiarenie
- **Mechanickú agitáciu**

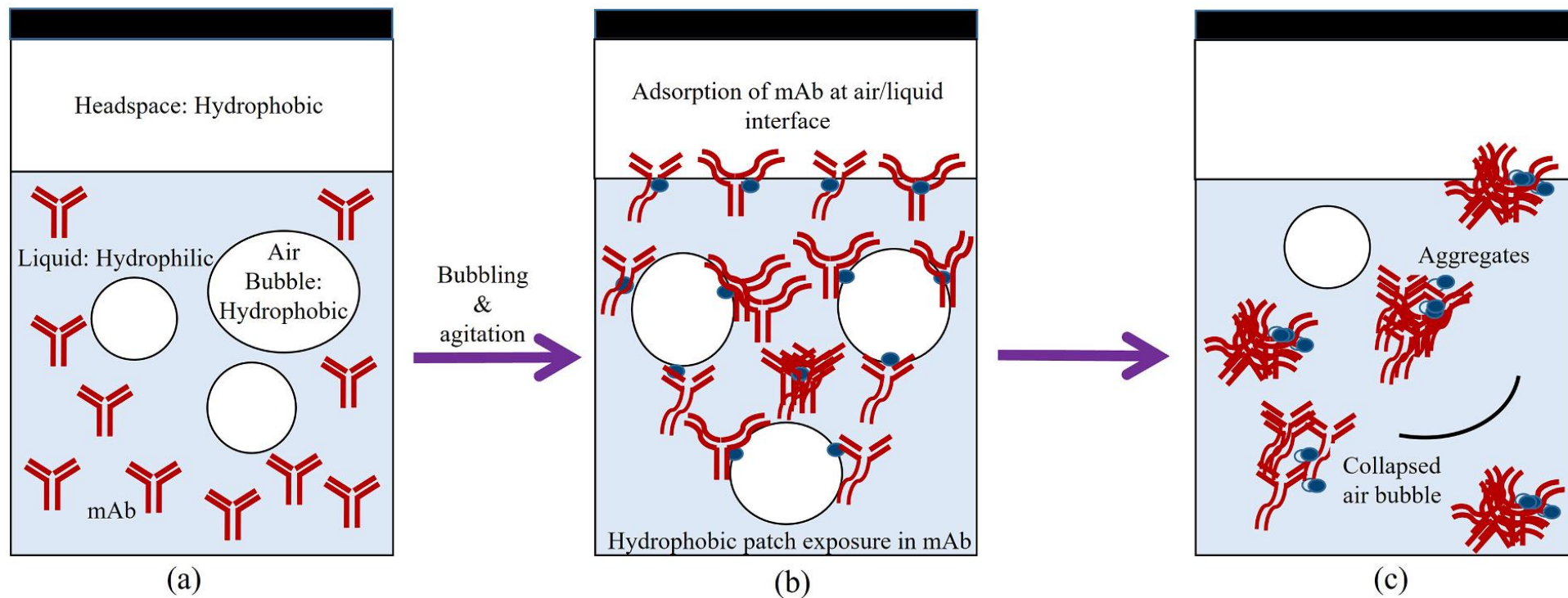
└─┬─> Agregácia protilátok

└─┬─> Nižšia účinnosť a viac NÚ

AGREGÁTY PROTILÁTOK

- Agregáty protilátok sú **imunogénnejšie** ako protilátky v natívnej forme, zvyšujú **riziko nežiaducich účinkov**, ktoré sú pri týchto liekoch známe – reakcie súvisiace s infúziou, hypersenzitivita, syndróm uvoľnenia cytokínov či anafylaxia.
- Vznik agregátov tiež **znižuje množstvo účinnej látky** v infúzii, čo môže viesť k zníženiu terapeutickkej účinnosti.

VZNIK AGREGÁTOV



EXCIPIENTY

- Stabilizátory pH
- Antioxidanty
- Látky zvyšujúce stabilitu proteínov
- Upravujúce viskozitu
- **Surfaktanty (polysorbáty)** – adsorbujú sa na rozhraniach vzduch/kvapalina alebo kvapalina/povrchy – kompetícia s proteínmi – zabraňujú agregácii

EXCIPIENTY



Riedenie do príliš vysokého objemu -

dochádza k **riedeniu stabilizačných pomocných látok**



Riziko vzniku agregátov a
zníženie účinnosti

Väčšina klasických cytostatík sa riedi do 500 ml.

U monoklonálnych protilátok je väčšinou odporúčaný nižší finálny
objem – **100/250 ml**

PRÍPRAVA INFÚZIE

Rekonštitúcia lyofilizovaného lieku



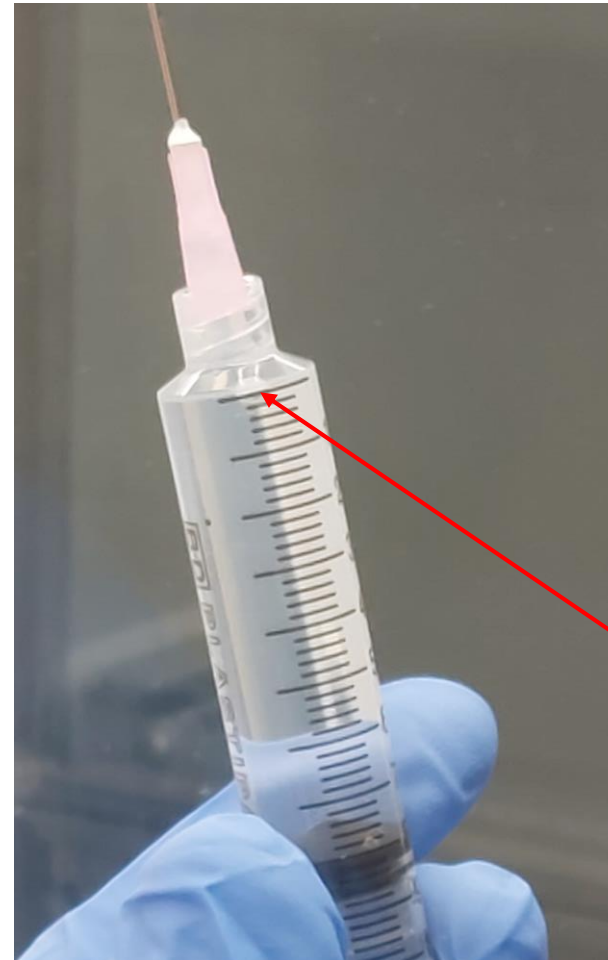
rozpúšťadlo pridávať čo najpomalšie a po stene liekovky

PRÍPRAVA INFÚZIE

Natáhovanie do striekačky



Pomaly, ideálne vymeniť rovnaký objem vzduchu za potrebný objem lieku



Pred prenosom adjustovať presný objem v striekačke bez nadbytočného vzduchu

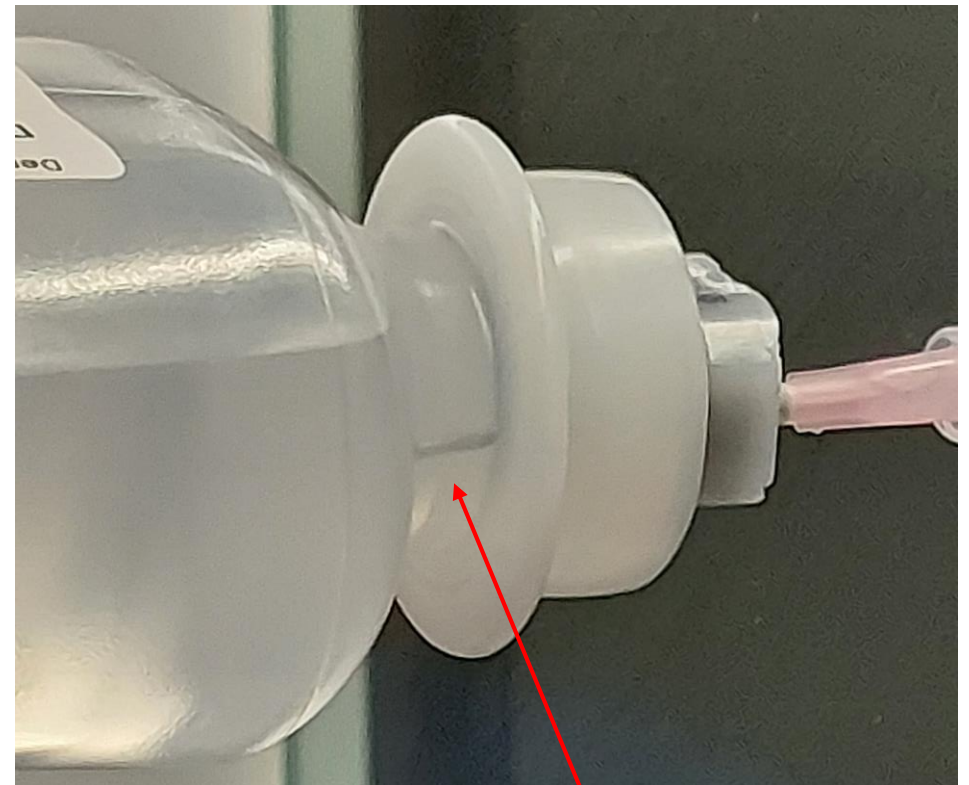
Malá bublinka je OK

PRÍPRAVA INFÚZIE

Prenos do fľaše/vaku



Flašu nakloniť a vstrekať
rovno do roztoku



Ihla ponorená v roztoku

FILTRE

K vzniku určitých množstiev agregátov môže dôjsť aj po dodržaní všetkých správnych postupov, preto niektorí výrobcovia odporúčajú použiť pri infúzii prídavné filtre, ktoré prípadné agregáty zachytia.



Odporúča sa použiť filtre vyrobené z materiálov s nízkou afinitou k proteínom (PES) a veľkosťou pórov 0,2-1,2 μm .



ZÁSADY PRÁCE S PROTEÍNOVÝMI LIEKMI

ZHRNUTIE

1. počas celej doby skladovania by mala byť dodržaná správna teplota – mrazenie či dlhé skladovanie pri vyššej teplote spôsobí znehodnotenie lieku,
2. liek sa musí uchovávať v pôvodnom obale pre ochranu pred svetlom,
3. počas transportu by sa malo zamedziť trepaniu, aby nedošlo k nadmernému peneniu lieku,

ZÁSADY PRÁCE S PROTEÍNOVÝMI LIEKMI

ZHRNUTIE

4. lieky by sa mali riediť do objemu určeného výrobcom uvedené v SPC, aby nedošlo k ich destabilizácii a zníženiu účinnej dávky,
5. pri rekonštitúcii lyofilozovaného lieku treba rozpúšťadlo pridávať čo najpomalšie a po stene liekovky, aby nedošlo k nadmernému peneniu lieku,
6. pri naťahovaní lieku do striekačky treba postupovať čo najpomalšie, aby nedošlo k nadmernému peneniu lieku,
7. pri prenose natiahnutého objemu lieku do infúznej fľaše treba liek pridávať priamo do infúzneho roztoku (nakloniť fľašu), aby nedošlo k nadmernému peneniu lieku,
8. pri aplikácii niektorých liekov by mal byť použitý prídavný filter pre zachytenie potenciálnych agregátov.

Počas všetkých procesov, v každom stave - netrepať!

ZDROJE

- Laptoš, T., & Omersel, J. (2018). The importance of handling high-value biologicals: Physico-chemical instability and immunogenicity of monoclonal antibodies. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 15(4), 3161-3168.
- Le Basle, Y., Chennell, P., Tokhadze, N., Astier, A., & Sautou, V. (2020). Physicochemical stability of monoclonal antibodies: a review. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 109(1), 169-190.
- Moussa, E. M., Panchal, J. P., Moorthy, B. S., Blum, J. S., Joubert, M. K., Narhi, L. O., & Topp, E. M. (2016). Immunogenicity of therapeutic protein aggregates. *Journal of pharmaceutical sciences*, 105(2), 417-430.
- Nejadnik, M. R., Randolph, T. W., Volkin, D. B., Schöneich, C., Carpenter, J. F., Crommelin, D. J., & Jiskoot, W. (2018). Postproduction handling and administration of protein pharmaceuticals and potential instability issues. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 107(8), 2013-2019.
- Ratanji, K. D., Derrick, J. P., Dearman, R. J., & Kimber, I. (2014). Immunogenicity of therapeutic proteins: influence of aggregation. *Journal of immunotoxicology*, 11(2), 99-109.
- Sreenivasan, S., Jiskoot, W., & Rathore, A. S. (2021). Rapid aggregation of therapeutic monoclonal antibodies by bubbling induced air/liquid interfacial and agitation stress at different conditions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 168, 97-109.

ĎAKUJEM ZA POZORNOST