Терміни стабільності онкопрепаратів – цитостатиків і моноклональних антитіл

Астьє А.

Університет Париж-Сакле, м. Париж, Франція

Обґрунтування. Для фармацевтів і медичних сестер критично важливо мати істинні дані щодо стабільності ін'єкційних препаратів у практичних ситуаціях: відкритий контейнер із засобом, реконституція ліофілізованого препарату чи розведення в різних розчинниках. На жаль, ці дані рідко доступні. Дані виробника щодо стабільності зазвичай обмежуються висловом «стабільний протягом 24 годин за температури 4 °С» не через істинні причини, а потенційні бактерійні забруднення чи у зв'язку з тим, що тести на стабільність проводилися лише протягом дуже короткого періоду. Ця проблема є надзвичайно важливою для препаратів білкової природи, передусім моноклональних антитіл, оскільки вони є дуже дорогими.

Мета. Визначити стабільність протипухлинних препаратів.

Матеріали та методи. Аналіз даних літератури з цього питання; власне дослідження стабільності розчиненого ритуксимабу.

Результати та їх обговорення. Біологічні препарати революціонізували лікування та профілактику багатьох інвалідизувальних і життєзагрозливих хвороб. Молекули біологічних препаратів є набагато більшими й мають набагато складнішу структуру, ніж класичних препаратів. Основні причини нестабільності біологічних препаратів включають зміни температури, розведення, всмоктування, окиснення, струшування та зсув шарів речовини тощо.

Нестабільність білкових молекул можна розподілити на фізичну та хімічну. Перша включає агрегацію, денатурацію й абсорбцію на поверхнях, а друга – дезамінування, розрив та утворення дисульфідних містків, окиснення, гідроліз, ізомеризацію, недисульфідний крос-лінкінг, де-глікозилювання. Нестабільність протиракових і біологічних препаратів може призвести до токсичності, імуногенності та втрати ефективності лікування. Нестабільність можна подолати за допомогою централізації роботи з фармакопрепаратами, але передусім нестабільність має бути ретельно вивчена за допомогою сучасних методів. Власне дослідження виявило, що розчинений ритуксимаб зберігає стабільність до 6 місяців при зберіганні в поліолефінових пакетах за температури 4 або 22 °С. Препарати можуть бути введені без жодних проблем. Також відсутній ризик нестабільності за перепадів температури. При впровадженні в клінічну практику ці результати можуть допомогти зберегти до 150 тисяч євро на рік.

Висновки. 1. Аналіз готових до використання білкових молекул потребує застосування кількох методів. 2. Нестабільність препаратів поділяється на фізичну та хімічну. 3. Агрегація – це первинна відповідь препарату на будь-який стрес/пошкодження, тому їх слід уникати.

Ключові слова: стабільність препаратів, ритуксимаб, фізична та хімічна нестабільність.

In use stability of chemical anticancer drugs and biologics

Astier A.

University of Paris-Saclay, Paris, France

Background. For hospital pharmacists and nurses it is critical to have real data about the stability of injectable drugs in practical situations: opened drug formulation, after the reconstitution of lyophilized production or after the dilution in various vehicles. Unfortunately, these data are seldom available. The manufacturer's stability data are usually quoted as "stable for 24 hours at 4 °C" not for the true reasons, but considering the possible bacterial contamination or due to the fact that stability tests were only conducted during a very short period. This problem is of paramount importance for therapeutic proteins, mainly monoclonal antibodies, because the latter are very expensive.

Objective. To define the in use stability of anticancer drugs.

Materials and methods. Analysis of literature data on this topic; own study on diluted rituximab stability.

Results and discussion. Biologic drugs have revolutionized the treatment and prevention of many debilitating and life-threatening diseases. Biologics

are much bigger and have a much more complicated structure than classical drugs. Principal causes of biologics' instability include temperature changes, dilution, absorption, oxidation, shaking and shearing, etc. Protein instability can be divided into physical and chemical instability. The former includes aggregation, denaturation and absorption on surfaces, and the latter – desamidation, disulfide bonds breakage and formation, oxidation, hydrolysis, isomerization, non-disulfide cross-linking, and deglycosylation. Instability of anticancer drugs and biologics can lead to their toxicity, immunogenicity and efficacy loss. Instability can be overcome by the centralization of pharmacy handling, but firstly it needs to be thoroughly studied with the help of modern methods. The own study has revealed that the diluted rituximab is stable up to 6 months in polyolefin bags stored at 4 or 22 °C. The preparations can be realized without any problems. There also no fear of instability in case of thermal excursions. Such findings if introduced in practice can save about 150,000 euros a year.

Conclusions.

1. In-use analysis of proteins requires several methods.
2. Instabilities are divided into physical and chemical.

3. Aggregation is an initial response to any stress and must be completely eliminated.

Key words: drug stability, rituximab, physical and chemical instability.

Сроки стабильности онкопрепаратов – цитостатиков и моноклональных антител

Астье А.

Университет Париж-Сакле, г. Париж, Франция

Обоснование. Для фармацевтов и медицинских сестер критически важно иметь истинные данные о стабильности инъекционных препаратов в практических ситуациях: открытый контейнер со средством, реконституция лиофилизированного препарата или разведение в различных растворителях. К сожалению, эти данные редко доступны. Данные производителя о стабильности обычно ограничиваются выражением «стабилен на протяжении 24 часов при температуре 4 °C» в связи не с истинными причинами, а с потенциальным бактериальным загрязнением или с тем, что тесты на стабильность проводились только в течение очень короткого периода. Эта проблема является чрезвычайно важной для препаратов белковой природы, прежде всего моноклональных антител, поскольку они очень дорогостоящи.

Цель. Определить стабильность противоопухолевых препаратов.

Материалы и методы. Анализ данных литературы по этому вопросу; собственное исследование стабильности растворенного ритуксимаба.

Результаты и их обсуждение. Биологические препараты революционизировали лечение и профилактику многих инвалидизирующих и угрожающих жизни заболеваний. Молекулы биологических препаратов намного больше по размеру и имеют гораздо более сложную структуру, чем классических препаратов. Основные

причины нестабильности биологических препаратов включают изменения температуры, разведение, всасывание, окисление, встряхивание, смещение слоев вещества и т. п. Нестабильность белковых молекул можно разделить на физическую и химическую. Первая включает агрегацию, денатурацию и абсорбцию на поверхностях, а вторая – дезаминирование, разрыв и образование дисульфидных мостиков, окисление, гидролиз, изомеризацию, недисульфидный кросс-линкинг, дегликозилирование. Нестабильность противораковых и биологических препаратов может привести к токсичности, иммуногенности и потере эффективности лечения. Собственное исследование показало, что растворенный ритуксимаб стабилен до 6 месяцев при хранении в полиолефиновых пакетах при температуре 4 или 22 °C. Препараты могут быть введены безо всяких проблем. Также отсутствует риск нестабильности при перепадах температуры. При внедрении в клиническую практику эти результаты могут позволить сэкономить до 150 тысяч евро в год.

Выводы. 1. Анализ готовых к использованию белковых молекул требует применения нескольких методов. 2. Нестабильность препаратов делится на физическую и химическую. 3. Агрегация – это первичная ответ препарата на любой стресс/повреждение, поэтому их следует избегать.

Ключевые слова: стабильность препаратов, ритуксимаб, физическая и химическая нестабильность.