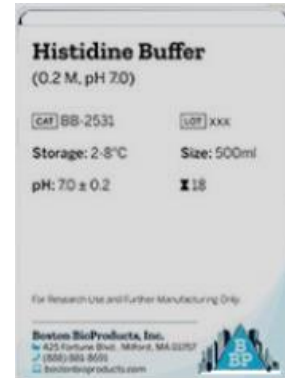


Нарушување на фармаколошките ефекти на лековите поради интеракции со крвните или биолошките пуфери во циркулацијата

Теодора Кечевска*¹, Александра Атанасова¹, Лука Стојановски¹, Кристина Нелоска¹, Александар Цветковски¹
¹Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ - Штип

Вовед:

Темата на ова истражување е презентација на интеракциите и инкомпатибилностите кои настануваат помеѓу крвните или биолошките пуфери и пуфери во други телесни флуиди и активните супстанции и/или ексципиенсите.



Резултати и дискусија:

Истражувањата покажуваат дека хистидинскиот пуфер ја подобрува стабилноста на лактат дехидрогеназата во процесот на лиофилизација, особено во однос на зачувување на секундарната структура и ензимската активност, во споредба со фосфатниот и цитратниот пуфер.

Заклучок:

Потребно е детално разбирање на потенцијалните интеракции при формулација и регистрација на биолошки лекови за да се обезбеди стабилен, ефикасен и безбеден производ.

Пуфер	Придобивки	Примери на одобрени лекови	Ограничувања/можни интеракции
Хистидин	Стабилизација на протеини/антитела, намалување на агрегација, антиоксидативна улога	Trastuzumab (Herceptin), Bevacizumab (Avastin) - содржат хистидински пуфер	Комплексирање со метални јони (Cu^{2+} , Fe^{3+})-оксидација; влијание врз полисорбати-деградација
Цитрат	Ефективен pH-пуфер, природно присутен во биолошки флуиди; антикоагуланс (натриум цитрат)	Adalimumab (Humira) - оригинална формулација со цитрат; присутен во вакцини и инфузии	Хелатирање на Ca^{2+} -хипокалцемија; локална иритација кај парентерални апликации

Пуфер	Директна инкомпатибилност	Механизам	Последици
Хистидин	1. Интеракција со $\text{Cu}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ -оксидација и губење на активност на протеини. 2. Интеракција со полисорбати-деградација и ослободување на пероксиди.	1. Хемиска (ментално-катализирана оксидација). 2. Физичко-хемиска	1. Намалена биолошка активност, зголемена агрегација. 2. Нестабилност на формулација, промена во агрегациски профили.
Цитрат	1. Хелатирање на Ca^{2+} во трансфузии/CRRT-хипокалцемија. 2. Присутен во оригинална формулација на adalimumab-поголема болка при инјекција.	1. Хемиска (хелатирачко дејство). 2. Физичко-биолошка реакција.	1. Нарушена коагулација, клинички релевантни несакани ефекти. 2. Повеќе локални реакции; доведува до ре-формулација (citrate-free).

Цел:

Нарушувањата на фармаколошкиот ефект поради настанати интеракции во циркулацијата.

Извори:

1. Anas Al-Hussein & Henning Gieseler (2013) – Investigation of histidine stabilizing effects on LDH during freeze-drying
2. ACS (2022) – Understanding the Stabilizing Effect of Histidine on mAb Aggregation
3. Histidine as a versatile excipient in protein-based biopharmaceutical formulations PubMed

Клучни зборови: Биолошки системи, инкомпатибилност, лиофилизација, пуфер, стабилност.