

PP1.3. FORMULACIJA PROTEINSKIH LEKOVA: 3PREVOĐENJE BIOLOŠKI AKTIVNIH SUPSTANCI U STABILNE FARMACEUTSKE PROIZVODE

S. Savić

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Beograd, Srbija

Klinički uspeh proteinske terapije zavisi od transformacije inherentno nestabilnih, biološki aktivnih makromolekula u robusne farmaceutske proizvode sa prihvatljivim rokom trajanja i profilima bezbednosti. Za razliku od lekova malih molekula, proteini su podložni višestrukim fizičkim i hemijskim putevima razgradnje – uključujući agregaciju, deamidaciju, oksidaciju i denaturaciju – što može ugroziti efikasnost i izazvati imunogenost. Ovaj apstrakt opisuje osnovne izazove i strateške pristupe u razvoju formulacije proteina.

Uspešna formulacija zahteva duboko razumevanje konformacione stabilnosti i kinetike razgradnje proteina pod različitim uslovima stresa (termički, mehanički i međupovršinski). Ključni parametri formulacije uključuju izbor puferskih sistema za održavanje optimalnog pH (obično 5–7), dodavanje stabilizatora kao što su šećeri (trehaloza, saharoza) i polioli za preferencijalnu hidrataciju površine proteina i uključivanje surfaktanata (polisorbat 20 ili 80) za sprečavanje adsorpcije i agregacije na međupovršinama. Za tačne formulacije, optimizacija jonske jačine i korišćenje antioksidanata (npr. metionina) ublažavaju hemijsku degradaciju. Kada je stabilnost tečnih formulacija kompromitovana, primenjuju se liofilizacija ili sušenje raspršivanjem koji omogućuju stabilizaciju i formulisanje amorfnih čvrstih oblika, iako oni zahtevaju pažljiv izbor pomoćnih supstanci (sredstva za dopunjavanje, lio- i krioprotektanti) i optimizaciju ciklusa kako bi se sačuvala nativna struktura tokom zamrzavanja i sušenja.

Formulacije visoke koncentracije (>100 mg/ml) potrebne za supkutanu primenu nameću dodatne izazove u pogledu regulisanja viskoznosti i reverzibilne samoasocijacije. Integracijom analitičkih alata (*size-exclusion* hromatografija, dinamičko rasejanje svetlosti, FTIR i nano-DSF) sa racionalnim dizajnom pomoćnih supstanci, mogu se pouzdano postići stabilni, bezbedni i efikasni proteinski lekovi.

PP1.3. PROTEIN DRUG FORMULATION: CONVERTING BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES INTO STABLE PHARMACEUTICAL PRODUCTS

S. Savić

University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Belgrade, Serbia

The clinical success of protein therapy depends on transforming inherently unstable, biologically active macromolecules into robust pharmaceutical products with acceptable shelf life and safety profiles. Unlike small-molecule drugs, proteins are susceptible to multiple physical and chemical degradation pathways – including aggregation, deamidation, oxidation, and denaturation – which can compromise efficacy and trigger immunogenicity. This abstract describes the core challenges and strategic approaches in protein formulation development.

Successful formulation requires a deep understanding of conformational stability and protein degradation kinetics under various stress conditions (thermal, mechanical, and interfacial). Key formulation parameters include the choice of buffer systems to maintain optimal pH (typically 5–7), the addition of stabilizers such as sugars (trehalose, sucrose) and polyols for preferential hydration of the protein surface, and the inclusion of surfactants (polysorbate 20 or 80) to prevent adsorption and aggregation at interfaces. For liquid formulations, optimization of ionic strength and the use of antioxidants (e.g., methionine) mitigate chemical degradation. When the stability of liquid formulations is compromised, lyophilization or spray drying is applied, enabling stabilization and formulation into amorphous solid forms, although these require careful selection of excipients (bulking agents, lyo- and cryoprotectants) and cycle optimization to preserve the native structure during freezing and drying.

High-concentration formulations (>100 mg/ml) required for subcutaneous administration impose additional challenges in terms of viscosity control and reversible self-association. By integrating analytical tools (*size-exclusion* chromatography, dynamic light scattering, FTIR, and nano-DSF) with rational excipient design, stable, safe, and effective protein drugs can be reliably achieved.