

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2024-28(1)-25

УДК: 615.36:615.014.2(035)

## АНАЛІЗ ВИКОРИСТАННЯ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН В ЛІКАХ БІОЛОГІЧНОГО ПОХОДЖЕННЯ

Крамар Г. І., Кривов'яз О. В., Томашевська Ю. О., Тозюк О. Ю., Кудря В. В., Коваль В. М., Альчук О. І.  
Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:  
e-mail: [annachivanna@gmail.com](mailto:annachivanna@gmail.com)

Статтю отримано 23 листопада 2023 р.; прийнято до друку 28 грудня 2023 р.

**Анотація.** Розробка білкових продуктів має низку складнощів і невизначених питань щодо використання допоміжних речовин через високу нестабільність активного фармацевтичного інгредієнта. Метою дослідження було проведення аналізу номенклатури допоміжних речовин в оригінальних ліках біологічного походження та доказової інформації про загальні тенденції їхнього використання в білкових продуктах. На підставі проведення контент-аналізу наукових джерел фармацевтичної інформації з використанням відомостей наукових баз даних PubMed, Elsevier та Компендіуму, Державного реєстру лікарських засобів України визначені найпоширеніші представники допоміжних речовин в біологічних ліках, які доступні на ринку України. Встановлено, що основними категоріями речовин були: буферні агенти, регулятори рН, поверхневоактивні речовини (ПАР) та ліопротектори, які забезпечують стабільність біологічних ліків, представлених переважно парентеральними лікарськими формами. У цих ліках для стабілізації рН частіше застосовують фосфат натрію, натрію гідроксид, хлористоводневу кислоту, а в препаратах моноклональних антитіл - гістидин. Для захисту протеїнових композицій від механічних стресів у більшому відсотку препаратів були використані такі ПАР, як полісорбат 80, полісорбат-20. Важливу роль у захисті протеїну від дестабілізаційних умов під час процесу ліофілізації відігравали такі речовини, як сахароза, трегалоза, лактоза, сорбітол, манітол та гліцин. Виявлені допоміжні речовини, що характерні лише для протеїнових продуктів. Зокрема, фенол в композиціях поліпептидних гормонів та метакрезол у композиціях цитокінів і фактора росту як антимікробні консерванти; цинк і протамін сульфат у препаратах інсуліну як стабілізатори. Альбумін як стабілізатор та солюбілізатор присутній у препаратах з цитокінами та факторами росту, токсинами та деякими ферментами. Допоміжні речовини, окрім забезпечення стабільності при транспортуванні та застосуванні біологічних ліків у різних умовах навколишнього середовища, впливають на їхні профілі безпеки, тому вимагають серйозного клінічного розгляду для підвищення безпечності цих ліків.

**Ключові слова:** біологічний лікарський препарат, допоміжні речовини, ліопротектори, буфери, моноклональні антитіла.

### Вступ

Біологічна терапія важких хронічних захворювань на сьогодні розглядається як один з найбільш результативних методів індивідуалізованого лікування шляхом впливу на клітинний або гуморальний імунітет. Таке лікування не тільки подовжує тривалість життя мільйонів пацієнтів у всьому світі, а й, що не менш важливо, покращує його якість [13, 16, 20, 24]. Доступ до лікування біологічними препаратами корелює з рівнем економічних можливостей пацієнта. На жаль, у нашій країні економічна доступність вищезазначених груп препаратів є надзвичайно низькою внаслідок їхньої високої вартості [7]. Вітчизняне виробництво біологічних ліків могло б докорінно змінити стратегію призначення та покращити доступність таких препаратів для різних соціальних верств.

Відомо, що моноклональні антитіла, кон'югати антитіл, цитокіни та фактори росту, ферменти, поліпептидні гормони, легеневі сурфактанти, рекомбінантні злиті білки та токсини, що належать до біологічних препаратів, переважно містять білки, нуклеїнові кислоти або їх комбінації, які за своєю природою нестабільні поза власним біохімічним середовищем [1, 6, 17]. Відповідно, стабільність терапевтичних білків під час зберігання, транспортування та використання є вкрай важливою умовою успіху лікування. Не секрет, що при створенні білкових препаратів, виникає низка труднощів [8, 18].

Окрім хімічної деградації, білкові препарати сприйнятливі до фізичної деградації з утворенням оборотних і необоротних агрегатів. Це зі свого боку часто призводить до значної зміни профілю якості та імунологічної або антигенної реакції у пацієнтів [2]. Тому розробники біологічних лікарських засобів приділяють велику увагу пошуку різних методів стабілізації цієї категорії ліків для забезпечення належної якості, максимального профілю ефективності та безпеки пацієнтів [12].

Важливу роль для створення лікарської форми відіграють допоміжні речовини, які покращують технологічність, стабільність, біологічну доставку активної лікарської речовини до "мішені" [17].

Незважаючи на те, що в останні роки розробка білкових продуктів різко зросла [3, 9, 25], через специфічний характер таких препаратів залишається багато невивчених та дискусійних питань, особливо щодо впливу допоміжних речовин, які відіграють вкрай важливу роль у забезпеченні основних характеристик біологічних ліків.

Вивчення номенклатури допоміжних речовин у ліках біологічного походження може допомогти інноваційній біофармацевтичній промисловості, значно скоротити час на дослідження наявних форм та прискорити розробку рецептури нових перспективних терапевтичних білків.

Властивості допоміжних речовин також можуть бути використані при аналізі причин виникнення побічних реакцій, несприятливих фармакодинамічних взаємодій або проблемних профілів якості у схвалених терапевтичних біологічних продуктах.

*Мета* - провести аналіз допоміжних речовин в оригінальних ліках біологічного походження та доказової інформації про загальні тенденції їхнього використання в білкових продуктах.

### Матеріали та методи

Проведено контент-аналіз наукових джерел фармацевтичної інформації з використанням відомостей наукових баз даних PubMed, Elsevier.

Аналіз номенклатури допоміжних речовин здійснювали в біологічних ліках, що зареєстровані в Україні. Обирали препарати, зазначені в Державному реєстрі лікарських засобів України [22].

Для вище вказаних груп лікарських засобів аналізували склад з метою визначення переліку допоміжних речовин та здійснення їхньої класифікації на основі фізико-хімічної функції у відповідній лікарській формі [5, 19].

### Результати. Обговорення

Біологічні ліки були класифіковані за активним фармацевтичним інгредієнтом (АФІ) на моноклональні антитіла, кон'югати антитіл типу кон'югати антитіло-лікарський засіб, кон'югати лінкер антитіла-хелатор і кон'югати антитіло-токсин, а також ферменти, цитокіни, фактори росту, поліпептидні гормони, легеневі сурфактанти, рекомбінантні злиті білки та токсини.

Провівши фармацевтичний аналіз ринку препаратів біологічного походження, слід зазначити, що біологічні ліки представлені парентеральними лікарськими формами: у вигляді стабільних рідин для розведення або порошків для розчинення в стерильному розчиннику для підшкірного, внутрішньовенного або внутрішньом'язового шляхів введення. У деяких випадках один продукт можливо вводити декількома шляхами або додатково розбавляти, щоб забезпечити альтернативний шлях введення. Це пов'язано з їхньою високою молекулярною масою, а також низькою стабільністю АФІ. Через ризик денатуралізації та протеолітичної ферментативної деградації в шлунково-кишковому тракті, у вигляді твердої лікарської форми для внутрішнього застосування ці ліки виготовляються меншою мірою. Зустрічаються ферменти та поліпептидні гормони, виготовлені у вигляді таблеток або капсул. А ось у вигляді м'яких форм зустрічалися цитокіни, фактори росту та ферменти.

Допоміжні речовини в ліках біологічного походження можна класифікувати на 13 різних функціональних категорій. Їхня поширеність серед досліджуваних лікарських форм визначалася функціональними категоріями та функціональним призначенням: консерванти, антиоксиданти, буферні агенти, ліопротектори, регулятори рН, солюбілізатори, стабілізатори, поверхнево-активні речовини

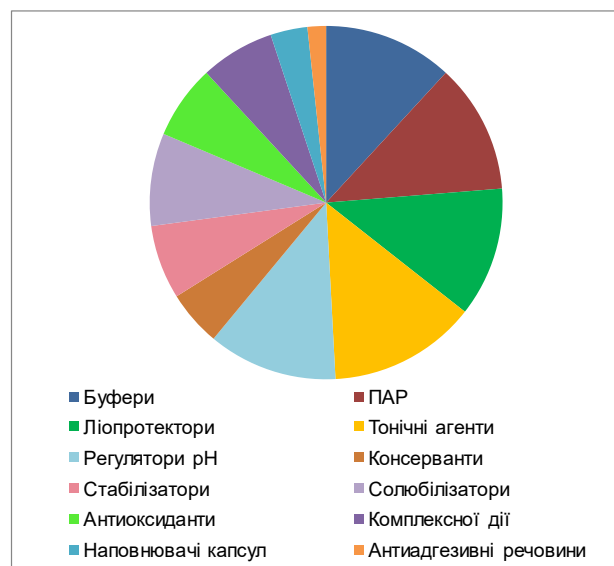


Рис. 1. Поширеність допоміжних речовин за категоріями в біологічних ліках.

(ПАР), ізотонуючі агенти, наповнювачі для таблеток і капсул, антиадгезивні речовини та допоміжні речовини комплексної дії.

У процесі визначення поширеності груп допоміжних речовин для кожного типу молекули активної речовини було встановлено, що в препаратах моноклональних антитіл зустрічаються буферні речовини, ПАР, ліопротектори, ізотонуючі агенти, солюбілізатори, стабілізатори рН, антиоксиданти, розчинники. Кон'югати антитіл та рекомбінантні білки містять лише буферні речовини, ПАР, ліопротектори, ізотонуючі агенти, регулятори рН, а в рекомбінантних білках ще зустрічаються солюбілізатори. Препарати цитокінів та факторів росту містять усі зазначені групи допоміжних речовин, окрім наповнювачів для капсул та таблеток. Препарати поліпептидних гормонів містять буфери, консерванти, ліопротектори, стабілізатори та солюбілізатори, ПАР, ізотонуючі агенти, антиоксиданти, наповнювачі для таблеток та капсул. У препаратах легеневих сурфактантів зустрічаються лише ПАР, тонічні агенти та стабілізатори рН (рис. 1).

Загалом при аналізі екципієнтів помітні спільні риси та тенденції їхнього використання, зокрема можна виділити кілька функціональних категорій допоміжних речовин. У більшості біотехнологічних ліків використовуються буферні агенти, поверхнево-активні речовини, ліопротектори, ізотонічні агенти. Серед них у переважній кількості препаратів використовується фосфат натрію, полісорбати, сахароза, хлорид натрію (табл. 1).

За винятком легеневих сурфактантів та токсинів, буферні агенти були присутні в понад 75% усіх типів зразків лікарських засобів (рис. 1). Фосфат натрію, який, як правило, використовували в концентрації 1,6%, найчастіше зустрічався у препаратах, які вводять внутрішньом'язово. Метою застосування його як буфера є стабілізація рН фармацевтичних композицій [10]. Однак, незважаючи на

Таблиця 1. Поширеність представників допоміжних речовин в біологічних ліках.

	Моноклональні антитіла	Кон'юганти антитіл	Цитокіни та фактори росту	Рекомбінантні білки	Поліпептидні гормони	Легеневі сурфактанти	Ферменти	Токсини
Полісорбат 80	+	+	+	+			+	
Полісорбат 20	+	+	+	+	+		+	
Полоксамер 188	+	+						
Натрію фосфат	+	+	+	+	+		+	
L-гістидин	+							
Сахароза	+	+	+	+				+
Трегалози	+							
Сорбітол	+							
Натрію хлорид	+	+	+	+	+	+	+	+
Кислота лимонна	+	+	+	+			+	
Кислота оцтова	+							
Натрію цитрат	+	+	+	+				
Натрію гідроксид	+						+	
Натрію ацетат			+					
Гліцин					+			
Сорбітол	+							
Манітол			+	+	+		+	
Кислота хлористоводнева					+			
Метакрезол					+			
Фенол					+			
Цинк					+			
Гліцерин					+			
Фосфорна кислота					+			
Альбумін людський			+					+
Лактоза								+
Натрію сукцинат								+
Натрію бікарбонат						+		

те, що фосфат натрію заявлений як найбільш поширений буферний агент для всіх типів біологічних засобів, він має кілька важливих обмежень, пов'язаних з наявністю в його молекулі фосфатів. Зокрема фосфат натрію має схильність до взаємодії з алюмінієм, внаслідок чого відбувається зсув рН, що призводить до дестабілізації кристалізації під час заморожування [26]. Із цим пов'язане його обмежене використання як буфера саме в препаратах моноклональних антитіл. Як показав аналіз, у цій групі препаратів в якості стабілізаторів рН використовують амінокислотні наповнювачі, частіше L-гістидин. Він був присутній у більшості композицій моноклональних антитіл, тоді як фосфат натрію - буферний агент - був присутній лише у 15% цих лікарських засобів.

Також як буферні агенти в біологічних ліках використовували лимонну кислоту, натрію цитрат та натрію аце-

тат, які містилися переважно в препаратах цитокінів і факторів росту.

Найчастіше в якості ПАР використовували полісорбат 80, полісорбат 20, а також зустрічався і полоксамер 188 (табл. 1). Ці речовини використовуються не тільки для стабілізації міжфазного натягу, але й для зменшення агрегації або білок-білкових взаємодій. Саме вони застосовуються для захисту протеїнових композицій від механічних стресів, таких як перемішування та струс під час транспортування [21]. Водночас полісорбати піддаються окислювальній деградації, що призводить до утворення залишкових пероксидів та інших реактивних окисних форм, особливо при підвищеному рівні інтерлейкіну-2. Полісорбати також діють як фотопідсилювачі, що може призвести до окислення чутливих амінокислотних залишків у молекулі білка. Це підкреслює важливість ре-

тельного вибору якості полісорбату 80 для забезпечення стійкості препарату [21].

Полісорбат 80 і полісорбат 20 здебільшого використовувались в концентраціях нижче 0,1%, але полісорбат 80 також виявлявся у максимальній концентрації 0,65%, як правило, у складі кон'югату антитіла, який вводять внутрішньовенно. Полісорбат 20 був відзначений і в максимальній концентрації 0,2% в препаратах пептидних гормонів, що вводяться підшкірно.

Важливу роль у стабілізації білкових препаратів відіграють ліопротектори - речовини, які захищають протеїн від дестабілізаційних умов під час процесу ліофілізації. Ця група екзипієнтів більшою мірою складається з сахаридів, але не обмежується цим, зокрема поліолі (такі як цукрові спирти) та амінокислоти також належать до цієї групи стабілізаторів [4].

Ліопротекторами в біологічних ліках є сахароза, трегалоза, лактоза, сорбітол, манітол та гліцин (табл. 1). Сахароза та трегалоза часто зустрічаються у препаратах моноклональних антитіл; вони використовуються для оптимізації стабільності білка та мінімізації ступеня його агрегації, особливо для тих препаратів, які є ліофілізованими. Ці цукри взаємодіють з білком під час сушіння, таким чином зберігають його в нативній конформації та зменшують як локальну, так і глобальну мобільність під час подальшого зберігання та розчинення. Як правило, цукри з меншою молекулярною масою, зокрема дисахариди, є кращими кріопротекторами завдяки зменшенню локальної мобільності, тоді як більші цукри можуть ефективніше зменшувати глобальну мобільність [15]. Слід також враховувати, що переважна більшість білкових препаратів є рідкими і вимагають зберігання та транспортування в холодильнику (2-8 °C), а композиції у вигляді порошку для приготування розчину *ex tempore* можна зберігати та транспортувати при температурі 25 °C. Сушіння білків у присутності таких стабілізаторів, як цукри, забезпечує гнучкість холодового ланцюга і відповідно більші можливості щодо зберігання та транспортування [17].

Щодо вмісту цукрів у білкових композиціях, сахароза була відмічена в широкому діапазоні концентрацій (від 0,001 до 20%), при чому найвищі та найнижчі концентрації спостерігалися з препаратами рекомбінантного злитого білка. Інші цукри, такі як трегалоза, були відзначені у відносно вищих концентраціях з максимальною концентрацією 10,4%, манітол до 10%, лактоза до 2,3%.

Деякі допоміжні речовини характерні лише для протеїнових продуктів. Наприклад, антимікробні консерванти були виявлені в білкових композиціях, що включали поліпептидні гормони, ферменти, цитокіни та лікарські препарати факторів росту. Більше половини препаратів поліпептидних гормонів, до складу яких входили також інсулінові препарати, у якості антимікробних консервантів містили метакрезол і фенол. Фенол використовувався в композиціях поліпептидних гормонів, тоді як метакрезол - найчастіше у композиціях цитокінів і фактора росту. Цинку і протаміну сульфати також додаються до інсуліну

як стабілізатори, що утворюють комплекси та контролюють тривалість дії [14]. Найчастіше як стабілізатори у препаратах інсуліну були присутні оксид цинку, ацетат цинку або хлорид цинку. Існують також інші допоміжні речовини, що містяться лише у складі ферментів та поліпептидних гормонів. Наприклад, гліцерин як солюбілізатор або фосфорна кислота, яка використовується для регулювання рН в поліпептидних гормональних та ферментних композиціях.

Стабілізатор і солюбілізатор, такий як альбумін, також є однією із поширених допоміжних речовин, але найбільшою мірою він присутній в препаратах із цитокінами, факторами росту, токсинами та деякими ферментами. Додавання альбуміну, ймовірно, також відображає специфічну для продукту потребу в більшій молекулярній стабільності, меншому впливі на поверхню активного компоненту протеїну та зниженій сприйнятливості до окислення при збереженні бажаного періоду напіввиведення [11].

Незважаючи на те, що допоміжні речовини є важливими компонентами, що забезпечують стабільність препарату, вони також можуть впливати на профіль безпеки біологічних ліків та можуть бути причиною певних побічних ефектів у пацієнтів. Зокрема, зустрічаються повідомлення про пацієнтів, у яких виникла анафілактоїдна реакція через полісорбат 20 у моноклональному антитілі. Стабілізуючий ефект цукрів залежить від їх концентрації, тому в біологічних препаратах дисахариди використовуються у великих кількостях. Пацієнти з алергічною реакцією або непереносимістю цукрів та пацієнти з певними хворобами, такими як діабет чи ниркова недостатність, мають перебувати під більш ретельним наглядом лікарів, якщо вони отримують препарати з манітолом, сорбітолом або сахарозою у високій концентрації. Також є дані про побічні реакції інсулінових препаратів, що містять метакрезол і фенол, які є причиною шкірних реакцій та посилення відчуття болю в місці ін'єкцій. Інформація про те, що сполуки цинку у складі інсуліну можуть викликати генералізовану алергію, повинна бути врахована лікарями під час підбору терапії діабету [23].

Встановлення факту наявності певної допоміжної речовини в біологічних препаратах та її зв'язок із зареєстрованим побічним ефектом може доповнити характеристику профілю безпеки цих препаратів.

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. Лікарські засоби біологічного походження, наявні на фармацевтичному ринку України, використовують переважно для парентерального введення, що обумовлює набір допоміжних речовин: буфери, регулятори рН, поверхнево активні речовини, ліопротектори, ізотонуючі агенти, солюбілізатори, консерванти, антиоксиданти, стабілізатори.

2. Враховуючи низьку стабільність білкових препаратів відмічені фармацевтичні композиції зі стабіліза-

торами, що дають змогу забезпечити гнучкий транспорт, зручне зберігання та використання їх в різноманітних умовах навколишнього середовища; такими як дисахариди, амінокислоти, людський альбумін, сполуки цинку. Це зі свого боку може бути запорукою високого комплаєнсу.

Результати пропонованого дослідження є ресурсом для майбутніх розробок стабільних і безпечних лікарських засобів або пошуку нових допоміжних речовин, які мають кращу ефективність порівняно з наявними на сьогодні.

### Список посилань - References

- [1] Andrei, S. A., Sijbesma, E., Hann, M., Davis, J. L., O'Mahony, B., Perry, M. D., & Ottmann, C. (2017). Stabilization of protein-protein interactions in drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 12(9), 925-940. doi: 10.1080/17460441.2017.1346608
- [2] Basle, Y. L., Chennell, P., Tokhadze, N., Astier, A., & Sautou, V. (2020). Physicochemical Stability of Monoclonal Antibodies: A Review. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 109(1), 169-190. doi: 10.1016/j.xphs.2019.08.009
- [3] Bonovas, S., Peyrin-Biroulet, L., & Danese, S. (2017). Clinical development of biologicals and biosimilars - safety concerns. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 10(6), 567-569. doi: 10.1080/17512433.2017.1293522
- [4] Brom, J. A., Petrikis, R. G., & Pielak, G. J. (2023). How Sugars Protect Dry Protein Structure. *Biochemistry*, 62(5), 1044-1052. doi: 10.1021/acs.biochem.2c00692
- [5] Compendium Directory [Internet]. URL: <https://compendium.com.ua/uk/>
- [6] Duque-Estrada, P., Kyriakopoulou, K., De Groot, W., Van Der Goot, A. J., & Berton-Carabin, C. C. (2020). Oxidative stability of soy proteins: From ground soybeans to structured products. *Food Chemistry*, 318, 126499. doi: 10.1016/j.foodchem.2020.126499
- [7] Dzhus, M. B. (2019). Біосиміляри: terra incognita чи нова надія для пацієнтів? [Biosimilars: terra incognita or new hope for patients?] *Медична газета "Здоров'я України 21 сторіччя" - Medical newspaper "Health of Ukraine of the 21st century"*, (15-16), 460-461.
- [8] Earth, D. O., & Agriculture, B. O. (2017). *Preparing for Future Products of Biotechnology*. National Academies Press eBooks. doi.org/10.17226/24605
- [9] Ionova, Y., & Wilson, L. (2020). Biologic excipients: Importance of clinical awareness of inactive ingredients. *PLOS ONE*, 15(6), e0235076. doi: 10.1371/journal.pone.0235076
- [10] Jacobitz, A. W., Dykstra, A. R., Spahr, C., & Agrawal, N. K. (2020). Effects of Buffer Composition on Site-Specific Glycation of Lysine Residues in Monoclonal Antibodies. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 109(1), 293-300. doi: 10.1016/j.xphs.2019.05.025
- [11] Kianfar, E. (2021). Protein nanoparticles in drug delivery: animal protein, plant proteins and protein cages, albumin nanoparticles. *Journal of Nanobiotechnology*, 19(1), 159. doi: 10.1186/s12951-021-00896-3
- [12] Kramer, I., Thiesen, J., & Astier, A. (2020). Formulation and Administration of Biological Medicinal Products. *Pharmaceutical Research*, 37(8). doi: 10.1007/s11095-020-02859-z
- [13] Lwin, S. M., Snowden, J. A., & Griffiths, C. E. (2021). The promise and challenges of cell therapy for psoriasis. *British Journal of Dermatology*, 185(5), 887-898. doi: 10.1111/bjd.20517
- [14] Maikawa, C. L., Nguyen, L. T., Mann, J. L., & Appel, E. A. (2022). Formulation Excipients and Their Role in Insulin Stability and Association State in Formulation. *Pharmaceutical Research*, 39(11), 2721-2728. doi: 10.1007/s11095-022-03367-y
- [15] Mensink, M. A., Frijlink, H. W., Van Der Voort Maarschalk, K., & Hinrichs, W. L. J. (2017). How sugars protect proteins in the solid state and during drying (review): Mechanisms of stabilization in relation to stress conditions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, (114), 288-295. doi: 10.1016/j.ejpb.2017.01.024
- [16] Papiez, M., & Krzysciak, W. (2021). Biological Therapies in the Treatment of Cancer - Update and New Directions. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(21), 11694. doi: 10.3390/ijms222111694
- [17] Rao, V. R., Kim, J. S., Patel, D., Rains, K., & Estoll, C. R. (2020). A Comprehensive Scientific Survey of Excipients Used in Currently Marketed, Therapeutic Biological Drug Products. *Pharmaceutical Research*, 37(10). doi: 10.1007/s11095-020-02919-4
- [18] Schrieber, S. J., Putnam, W. S., Chow, E. C. Y., Cieslak, J., Zhuang, Y., Martin, S., ... & Rosado, L. a. R. (2020). Comparability Considerations and Challenges for Expedited Development Programs for Biological Products. *Drugs in R & D*, 20(4), 301-306. doi: 10.1007/s40268-020-00321-4
- [19] Shesky, P. J., Cook, W., & Cable, C. G. (2020). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. In.: Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association.
- [20] Shim, J., Jones, G., Pathan, E., & Macfarlane, G. J. (2018). Impact of biological therapy on work outcomes in patients with axial spondyloarthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR-AS) and meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 77(11), 1578-1584. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213590
- [21] Singh, S., Zhang, J., O'Dell, C. W., Hsieh, M., Goldstein, J., Liu, J. K., & Srivastava, A. K. (2012). Effect of Polysorbate 80 Quality on Photostability of a Monoclonal Antibody. *Aaps PharmSciTech*, 13(2), 422-430. doi: 10.1208/s12249-012-9759-6
- [22] State Register of Medicines of Ukraine [Internet]. URL: <http://www.drlez.com.ua/>
- [23] Thacker, S. G., Her, C., Kelley-Baker, L., Ireland, D. D. C., Manangeeswaran, M., Pang, E. P. P., & Verthelyi, D. (2022). Detection of innate immune response modulating impurities (IIRMI) in therapeutic peptides and proteins: Impact of excipients. *Frontiers in Immunology*, (13), 970499. doi: 10.3389/fimmu.2022.970499
- [24] Varghese, R., & Dalvi, Y. B. (2021). Natural Products as Anticancer Agents. *Current Drug Targets*, 22(11), 1272-1287. doi: 10.2174/1389450121999201230204526
- [25] Zheng, S., Prell, R., Sheng, J., Wang, Y., & Hamuro, L. (2022). Changing the drug development and therapeutic paradigm with biologic drug combinations and bispecifics: How to choose between these two approaches? *Clinical and Translational Science*, 15(9), 2096-2104. doi: 10.1111/cts.13345
- [26] Zhuang, Y., Chen, D., Sharma, A., & Xu, Z. (2018). Risk-Based Comparability Assessment for Monoclonal Antibodies During Drug Development: A Clinical Pharmacology Perspective. *Aaps Journal*, 20(6), 109. doi: 10.1208/s12248-018-0268-8

### ANALYSIS OF THE USE OF EXCIPIENTS IN MEDICINES OF BIOLOGICAL ORIGIN

**Kramar H. I., Kryvoviaz O. V., Tomashevskaya Y. O., Toziuk O. Iu., Kudria V. V., Koval V. M., Alchuk O. I.**

**Annotation.** The development of protein products has a number of difficulties and uncertainties regarding the use of excipients due to the high instability of the active pharmaceutical ingredient. The aim of the study was to analyze the nomenclature of excipients in

*original medicines of biological origin and evidence-based information on general trends in their use in protein products. Based on the content analysis of scientific sources of pharmaceutical information using data from PubMed, Elsevier and Compendium scientific databases, the State Register of Medicines of Ukraine, the most common excipients in biological medicines available on the Ukrainian market were identified. It was found that the main categories of substances were: buffering agents, pH regulators, surfactants and lyoprotectants that ensure the stability of biological drugs, which are mostly represented by parenteral dosage forms. In these drugs, sodium phosphate, sodium hydroxide, hydrochloric acid are often used to stabilize pH, and histidine is used in monoclonal antibodies. To protect protein compositions from mechanical stresses, surfactants such as polysorbate 80 and polysorbate 20 were used in a larger percentage of preparations. Sugars such as sucrose, trehalose, lactose, sorbitol, mannitol, and glycine played an important role in protecting the protein from destabilizing conditions during the lyophilization process. Excipients that are typical only for protein products were found. In particular, phenol in polypeptide hormone formulations and methacresol in cytokine and growth factor formulations as antimicrobial preservatives; zinc and protamine sulfate in insulin formulations as stabilizers. Albumin as a stabilizer and solubilizer is present in preparations with cytokines and growth factors, toxins and some enzymes. Excipients, in addition to ensuring stability during transportation and use of biological drugs in various environmental conditions, affect their safety profiles and therefore require serious clinical consideration to improve the safety of these drugs.*

**Keywords:** *biological drug, excipients, lyoprotectors, buffers, monoclonal antibodies.*

---